UNIVERSITE DE PARIS V R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT ROYAL

N° 65

Année 1975 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Claude OECHSEL, né le 17.3.48 à Mulhouse

Présentée et soutenue publiquement le

LES CYCLES LITHIEMIQUES

Président : M. DENIKER Pierre, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548127_0023

UNIVERSITE DE PARIS V R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT ROYAL

Année 1975 N°

THESE

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

Claude OECHSEL, né le 17.3.48 à Mulhouse

Présentée et soutenue publiquement le

LES CYCLES LITHIEMIQUES

Président : M. DENIKER Pierre, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

- à DOMINIQUE
- à VALERIE
- à VINCENT
- à mes parents
- à MICHELE
- à JEAN-MARIE
- à HUGO
- à mes beaux-parents
- à mes amis

à Monsieur le Professeur Pierre DENIKER

dont je suis fier d'avoir reçu l'enseignement

et qui m'a fait l'honneur de présider mon

jury de Thèse

à Monsieur le Docteur Henri LÔO

en témoignage de mon amitié et

de ma reconnaissance

- à mes Maîtres Hospitaliers

Monsieur le Docteur BOISSINOT

Monsieur le Docteur BOOTH

Monsieur le Professeur DELBARRE

Monsieur le Professeur DENIKER

Monsieur le Professeur GODEAU

Monsieur le Professeur LAROCHE

Monsieur le Professeur MEARY

Monsieur le Docteur PEIGNE

Les courbes reproduites dans cette thèse ont été réalisées dans le Service Hospitalo-Universitaire de Santé Mentale et de Thérapeutique de Monsieur le Professeur DENIKER

HISTORIQUE SOMMAIRE DE L'UTILISATION DES SELS DE LITHIUM EN PSYCHIATRIE

Les sels de lithium sont introduits dans la pharmacopée médicale en 1859 par GARROD qui les utilise dans le traitement d'affections rhumatismales.

LEVY en 1879 signale leur action hypotensionnelle et diurétique et croit constater une amélioration des insomnies et de la neurasthénie.

Mais, en 1949, l'australien CADE (6), traitant efficacement dix manies, découvre l'activité des sels de lithium sur les troubles thymiques. Ces résultats intéressants sont confirmés par de nombreux auteurs de 1951 à 1955 (26).

Dès 1954, SCHOU suspecte l'action prophylactique du lithium vis à vis des récurrences de la psychose maniaco-dépressive.

Mais l'engouement pour le lithium diminue rapidement. Ce fait a été expliqué par la découverte d'autres médicaments psychotropes (la Chlorpromazine en 1952 inaugurant la classe des neuroleptiques, l'Iproniazide et l'Imipramine, premiers antidépresseurs en 1957) et par des cas d'intoxications mortelles occasionnées par le lithium.

En 1960, Morgen SCHOU qui a poursuivi ses travaux se refère à 500 observations pour insister sur la qualité des succès thérapeutiques obtenus par le lithium dans l'excitation maniaque.

En 1967, SCHOU et BAASTRUP (3) réaffirment son action préventive vis à vis des accès maniaques et mélancoliques de la psychose périodique et pour répondre à des critiques méthodologiques le démontrent en 1970 de façon irréfutable par une étude en double insu (2).

C'est encore SCHOU qui codifie le traitement par les sels de lithium en instituant le dosage de la lithiémie qui, pour être efficace et sans danger, doit se trouver comprise entre 0,6 et 1,2 mEq/l. Ultérieurement, de nombreux auteurs ramènent la limite supérieure de la fourchette thérapeutique à 1 mEq/l pour une meilleure prévention des incidents secondaires.

INDICATIONS DES SELS DE LITHIUM

D'après DENIKER P., GINESTET D., LÔO H. et COLONNA L. " le lithium possède une action clinique élective sur l'humeur, cette tonalité affective de base qui dans l'accès maniaque a viré au pôle euphorique et expansif" (9). Le lithium inaugure une nouvelle classe de médicaments psychotropes, les normothymiques (12).

Les indications admises actuellement par tous les auteurs sont le traitement curatif de l'accès maniaque et le traitement préventif des accès maniaques et mélancoliques survenant dans le cadre des psychoses maniaco-dépressives, tant dans les formes bipolaires que dans les formes monopolaires.

Pour de nombreux auteurs (5, 9, 13, 6) il est souhaitable d'associer d'emblée au lithium une thérapeutique neuroleptique lorsque l'agitation est importante.

Pour la plupart, le lithium n'a pas d'action antidépressive (5, 13, 9, 24) et son action potentialisatrice vis à vis des antidépresseurs est controversée.

D'autres indications ont été proposées (21, 9) lorsque figure dans le tableau clinique des troubles de l'humeur, de l'agressivité ou encore une périodicité des symptômes (5, 13, 9).

Le lithium peut ainsi être administré en cas de schizophrénies disthymiques, de déséquilibre psychique, chez certains oligophrènes et dans les dépressions névrotiques récidivantes.

LE MEDICAMENT

Le lithium est un métal alcalin de masse atomique 6,940 qui n'apparaît jamais à l'état libre dans la nature mais sous forme de sels. En thérapeutique, on utilise le carbonate, l'acétate, le citrate, le gluconate et le sulfate. Seuls le carbonate et le gluconate sont actuellement commercialisés en France.

Les sels de lithium sont administrés par voie orale. L'ion lithium, absorbé par le tractus digestif, passe dans le sang d'où il diffuse dans tout l'organisme. D'après SCHOU (24), les concentrations cellulaires et extracellulaires sont à peu près identiques. Selon TISSOT (27), l'introduction de lithium exogène modifie l'équilibre hydroélectrolytique de l'organisme dans le sens d'une augmentation des liquides extracellulaires.

L'élimination se fait principalement par le rein. Environ 80 % de l'ultra-filtrat donne lieu à une réabsorption tubulaire compétitive avec le sodium. La clearance

rénale est relativement fixe pour un individu donné mais elle a tendance à diminuer avec l'âge.

BILAN PREALABLE ET CONTRE-INDICATIONS

Le devenir biochimique de l'ion lithium nous permet de comprendre certains risques de la thérapeutique qui nécessitent la recherche des contre-indications par un bilan systématique (19).

LE BILAN RENAL

L'insuffisance rénale expose au risque d'hyperlithiémie ; tout processus pathologique rénal en évolution est donc une contre-indication.

Le bilan comprend :

- la recherche des antécédents rénaux
- l'albuminurie des 24 heures
- la clearance de l'urée et de la créatinine
- le culot urinaire et éventuellement le débit hématies-leucocytes-minute

En cas d'insuffisance rénale modérée non évolutive, on se contentera de diminuer les apports de lithium et la lithiémie sera surveillée de très près.

LE BILAN CARDIO-VASCULAIRE

Le lithium peut aggraver les perturbations hydro-électrolytiques de l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle.

Il peut augmenter, voire provoquer les troubles de la conduction ou de la repolarisation en modifiant la kaliémie.

Le régime désodé est aussi une contre-indication. On pratique :

- un examen clinique
- un électrocardiogramme

LE BILAN HEPATIQUE

Le lithium risque d'aggraver les désordres hydro-électrolytiques d'une insuffisance hépatique. Hépatites et cirrhoses sont des contre-indications.

LE BILAN THYROIDIEN

Le lithium peut être responsable de goitre ou d'hypothyroïdie. Une dysthyroïdie nécessite une surveillance plus étroite.

- palpation du corps thyroïdien
- réflexogramme achiléen
- hormonémie voire scintigraphie

LE BILAN NEUROLOGIQUE

Le lithium risque de favoriser l'apparition d'une confusion mentale lorsqu'il existe des altérations cérébrales organiques. Donc on pratique :

- un examen clinique
- un électroencéphalogramme

Enfin, le lithium est incompatible avec les diurétiques, les corticoïdes et tous les modificateurs de l'équilibre ionique.

MODE D'EMPLOI

Les sels de lithium sont utilisés sous forme de comprimés ou en solution buvable.

Le principe du traitement consiste à obtenir et à maintenir un taux de lithium plasmatique compris entre 0,7 et 1 mEq/l (11).

Certains auteurs admettent une fourchette thérapeutique plus large (5, 24, 13, 9).

Le dosage de la lithémie se fait à partir d'un échantillon de sang veineux prélevé 12 heures après la dernière prise par spectrophotométrie à flamme ou à absorption atomique (24).

Les doses quotidiennes initiales se situent habituellement entre 10 et 15 mEq/l (19), 20 et 25 pour SCHOU (24). Cette dose est répartie en 1, 2, 3 voire 4 prises.

La posologie ultérieure est adaptée en fonction de la lithiémie déterminée deux fois par semaine jusqu'à ce que le taux reste dans la zone thérapeutique. Lorsque la lithiémie est équilibrée, un dosage mensuel suffit généralement.

EFFETS SECONDAIRES - INTOXICATION

Les effets secondaires sont habituellement transitoires et sans gravité ; parfois subjectivement pénibles, ils peuvent motiver un arrêt de traitement.

Parmi ces effets secondaires, ont été particulièrement décrits (19, 24, 5, 13) :

- des troubles digestifs à type de nausées et de douleurs digestives
- un tremblement fin des extrémités non amélioré par les anti-parkinsoniens mais réagissant aux béta-bloqueurs et aux antitrémoriques du type association de phénobarbital, de fébarbamate et de difébarbamate
- une faiblesse musculaire, parfois des contractures
- un syndrome polyuro-polydypsique parfois tardif, le plus souvent précoce
- des vertiges
- une prise de poids
- des troubles de la libido
- un goitre survenant après plusieurs mois de traitement. Il est généralement euthyroïdien, parfois hypothyroïdien.

L'intoxication aigüe hyperlithiémique parfois mortelle apparaît lorsque la lithiémie dépasse 1,5 à 2 mEq/l. Elle est due au non-respect des contre-indications, à un contrôle lithiémique insuffisant ou plus rarement à une absorption lithiémique massive accidentelle ou volontaire (25).

Le coma et les risques vitaux peuvent être prévenus lorsqu'il existe des symptômes prodromiques :

- somnolence et obscurcissement de la conscience

- tremblement ample parfois dysmétrique

- dysarthrie

- vertiges

L'aggravation parfois rapide se traduit par un syndrome confusionnel suivi d'un coma agité pouvant s'achever par la mort (14, 7).

EFFET TERATOGENE

Si le lithium provoque expérimentalement des malformations chez certains mammifères inférieurs, il semble qu'il n'ait pas d'effet tératogène chez l'homme (16, 22, 24). SCHOU rapporte que sur 61 bébés nés de mères soumises à un traitement par le lithium, 3 présentent des malformations, ce qui correspondrait d'après lui à la fréquence des malformations dans la population générale.

Néanmoins, l'auteur conseille la contraception chez la femme en période d'activité génitale, et si un enfant est

désiré, il suspend le lithium pendant les 3 premiers mois de gestation, à moins que les risques encourus de ce fait par la patiente ne soient trop élevés (24).

MECANISMES D'ACTION

La thérapeutique par le lithium est un traitement au long cours car il semble qu'il ait un effet suspensif et non pas curatif, les accès de la psychose maniaco-dépressive rechutant si l'on arrête le traitement. Cela pose bien sûr le problème de la tolérance à long terme de ce médicament.

Si l'efficacité des sels de lithium est indiscutable, le problème de son mécanisme d'action n'est pas éclairci. Après une revue critique de la question (27), TISSOT retient actuellement deux hypothèses principales :

- une modification de la répartition intra et extracellulaire des électrolytes, d'autant qu'une perturbation de la répartition du sodium extracellulaire et intracellulaire intervient peut-être comme mécanisme dans la psychose maniaco-dépressive.

- une interférence avec le métabolisme des monoamines cérébrales dont l'importance physiologique et physiopathologique au niveau du système nerveux central est bien connue.

LE CYCLE LITHIEMIQUE

Au terme de cette récapitulation des principales connaissances actuelles concernant les sels de lithium en tant que médicament psychotrope, nous constatons que de nombreux problèmes restent encore non résolus. C'est pourquoi, après la publication d'Amdissen (1) explorant les variations de la concentration plasmatique du lithium pendant la journée en relation avec le contrôle du traitement, les effets secondaires et l'utilisation de tablettes à délitement prolongé, DENIKER P., GINESTET D. et LÔO H. (11, 10, 18) ont proposé un examen, le cycle lithiémique, dont ils donnent la définition suivante :

" L'exploration de l'évolution du taux de lithium sanguin dans le nycthémère, chez les sujets soumis au traitement par les sels de lithium, est dénommé cycle lithiémique en référence au cycle glycémique qui apprécie la qualité de l'équilibration glycémique chez les diabétiques traités ".

Cet examen est intéressant sur plusieurs plans (18) :

1) il rend compte des variations nycthémérales de la lithiémie, précisant ainsi la qualité réelle de l'équilibration thérapeutique qui dépend non seulement des apports lithiémiques mais aussi des apports nutritionnels.

2) il peut donner un critère d'appréciation et de comparaison des divers schémas posologiques et, en particulier, il permet de déterminer le fractionnement des prises de lithium qui réalise au cours de la journée la meilleure stabilité de la lithiémie par rapport au dosage matinal de référence.

3) il détecte les variations lithiémiques importantes à l'origine d'effets secondaires transitoires constatés par certains auteurs (13, 25), alors même que la lithiémie matinale est satisfaisante.

4) le cycle lithiémique permet d'expliquer certains résultats paradoxaux où une lithiémie matinale insuffisante s'accompagne d'une efficacité clinique certaine.

5) il peut comparer la qualité de l'équilibration obtenue en employant des sels de lithium différents.

ETUDE CLINIQUE

Le travail que nous rapportons ici a été réalisé dans le Service Hospitalo-Universitaire de Santé Mentale et de Thérapeutique de Monsieur le Professeur P. DENIKER avec l'aide de Monsieur le Docteur LÒO, Chef de clinique assistant, à partir de données concernant 90 malades traités par le carbonate ou par le gluconate de lithium pour des troubles thymiques prépondérants ou non ; cette étude concerne des cas de psychose maniaco-dépressive, de schizophrénie dysthymique, de déséquilibre psychopathique et de dépressions névrotiques à répétition.

Nous avons déterminé le cycle lithiémique de ces 90 malades alors que la lithiémie à 8 heures à jeun de lithium était stable depuis 15 jours, qu'il s'agisse d'une lithiémie efficace, insuffisante ou trop élevée. La zone d'efficacité de la lithiémie a été définie dans la fourchette comprise entre 0,7 et 1 mEq/l.

MATERIEL

- 78 malades prennent du carbonate de lithium

- 12 malades prennent du gluconate de lithium

Selon le cas il existe une, deux ou trois prises par jour.

NOMBRE DE PRISES :

	Nombre de malades	Carbonate	Gluconate
1 prise	12	12	0
2 prises	21	14	7
3 prises	57	52	5
Total	90	78	12

PROTOCOLE DE TRAITEMENT

Le carbonate de lithium est administré sous forme de comprimés dosés à 250 mg. La dose utile varie entre 500 et 1 500 mg par jour.

Le gluconate de lithium a deux conditionnements :

- l'ampoule de 5 ml qui contient 4,96 mEq/l de lithium

- l'ampoule de 10 ml (9,92 mEq/l)

La dose utile est de 15 à 30 ml par jour.

Les prises ont toutes lieu à 8 h, 14 h ou 20 heures.

- La prise unique se situe à 8 h et seul le carbonate de lithium est utilisé.

- Les deux prises quotidiennes se font à 8 h et à 20 heures.

. Les trois prises se situent à 8 h, 14 h et 20 heures.

La répartition du sel est toujours la plus homogène possible.

Les deux prises quotidiennes sont identiques dans tous les cas.

Pour les trois prises, la répartition en fonction de la dose journalière est la suivante :

- Pour le carbonate

  - 750 mg : un comprimé à chaque prise

  - 1000 mg : un comprimé aux deux premières prises et deux comprimés à la troisième

  - 1250 mg : deux comprimés matin et soir et un comprimé à 14 heures

  - 1500 mg : deux comprimés à chaque prise

- Pour le gluconate

  - 15 ml : une ampoule de 5 ml à chaque prise

  - 20 ml : une ampoule de 5 ml aux deux premières prises et une ampoule de 10 ml à la dernière prise

- 25 ml : une ampoule de 10 ml à 8 heures et 20 heures, une ampoule de 5 ml à 14 h
- 30 ml : une ampoule de 10 ml à chaque prise

METHODE UTILISEE

Nous avons prélevé par ponction veineuse 5 ml de sang sur un anticoagulant ne contenant pas de lithium. Les prélèvements ont été effectués à 8 h, 10 h, 12 h, 14 h, 16 h, 18 h, 20 h, 22 heures.

Le dosage de la lithiémie a été effectué par spectrophotométrie à flamme dans le service de Biologie de l'Hôpital Sainte-Anne à Paris.

RESULTATS

Sur le tableau 1 ci-joint sont consignées toutes les données de notre étude.

TABLEAU N° 1

CYCLES LITHIEMIQUES

	1 8 h	2 10 h	3 12 h	4 14h	5 16 h	6 18 h	7 20 h	8 22 h	9 nature du sel	10 nombre de prises	11 lithié. matinale	12 Equil. du cycle
1	1,00	1,10	0,97	0,89	1,06	0,95	0,82	1,39	CAR	3	=	E
2	0,58	0,70	0,78	0,74	0,70	0,60	0,70	0,70	CAR	2	↘	E
3	0,45	0,50	0,48	0,48	0,50	0,52	0,56	0,52	CAR	2	↘	NE
4	0,63	0,70	0,78	0,72	0,58	0,56	0,52	0,84	CAR	3	↘	NE
5	0,56	0,70	0,74	0,93	0,78	0,70	0,76	0,80	CAR	3	↘	E
6	0,63	0,72	0,81	0,80	0,74	0,73	0,69	0,70	CAR	2	↘	E
7	1,14	1,06	0,87	0,93	0,87	0,78	0,82	0,80	CAR	3	↗	E
8	1,12	0,97	0,84	1,04	1,41	1,23	1,04	0,78	CAR	3	↗	NE
9	0,95	0,93	0,84	0,95	0,82	0,74	1,17	0,62	CAR	3	=	E
10	0,84	1,00	1,00	0,87	1,02	1,02	0,93	1,12	CAR	3	=	E
11	0,78	0,93	0,87	0,78	1,02	0,84	0,82	1,45	CAR	3	=	E
12	0,78	0,93	0,89	0,84	1,04	1,02	0,97	1,17	CAR	2	=	E
13	0,80	1,00	0,89	0,80	0,91	0,93	0,82	1,08	CAR	3	=	E
14	0,87	0,97	0,97	0,89	1,02	0,97	0,97	1,14	CAR	3	=	E
15	0,76	0,97	0,78	0,78	0,74	0,70	0,72	0,78	CAR	2	=	E

TABLEAU N° 1 (suite)

CYCLES LITHIEMIQUES

	1 8 h	2 10 h	3 12 h	4 14h	5 16 h	6 18 h	7 20 h	8 22 h	9 nature du sel	10 nombre de prises	11 lithié. matinale	12 Equil. du cycle
16	0,52	0,80	0,76	0,74	1,02	0,93	0,84	1,37	CAR	3	↙	E
17	0,60	0,78	0,68	0,58	0,54	0,50	0,48	1,32	CAR	3	↙	NE
18	0,48	0,50	0,54	0,58	0,58	0,54	0,54	0,54	CAR	2	↙	NE
19	0,34	0,43	0,70	0,54	0,89	0,87	0,72	0,84	CAR	3	↙	E
20	0,52	0,68	0,63	0,54	0,50	0,74	0,72	0,87	CAR	3	↙	NE
21	0,54	0,52	0,74	0,74	0,68	0,68	0,58	0,76	CAR	2	↙	NE
22	0,76	0,84	0,97	0,93	1,10	1,08	0,95	0,89	CAR	3	=	E
23	0,78	0,78	0,78	0,76	0,87	0,76	0,76	0,78	CAR	3	=	E
24	0,82	0,97	0,91	0,78	0,89	0,82	0,74	0,97	CAR	3	=	E
25	0,61	0,80	0,72	0,60	0,70	0,89	0,80	0,73	CAR	3	↙	E
26	1,32	1,26	1,12	1,34	1,26	1,06	1,02	0,76	CAR	3	↗	NE
27	0,63	0,87	0,78	0,76	0,91	0,78	0,72	1,00	CAR	3	↙	E
28	0,48	0,58	0,54	0,48	0,58	0,54	0,45	0,70	CAR	3	↘	NE
29	0,45	0,62	0,62	0,56	0,68	0,60	0,93	0,56	CAR	3	↘	NE
30	0,76	0,76	0,78	0,68	0,80	0,72	0,68	0,84	CAR	3	=	E

TABLEAU N° 1 (suite)

CYCLES LITHIEMIQUES

	1 8 h	2 10 h	3 12 h	4 14h	5 16 h	6 18 h	7 20 h	8 22 h	9 nature du sel	10 nombre de prises	11 lithié. matinale	12 Equil. du cycle
31	0,74	0,80	0,74	0,84	0,74	0,63	0,62	0,70	CAR	2	=	E
32	0,84	1,02	0,82	0,82	0,97	0,87	0,80	1,32	CAR	3	=	E
33	0,95	0,78	0,87	0,74	1,10	1,02	0,89	0,89	CAR	3	=	E
34	0,74	0,91	0,84	0,74	0,89	0,80	0,76	0,70	CAR	3	=	E
35	0,93	1,04	0,87	0,93	0,93	1,02	0,95	0,95	CAR	3	=	E
36	0,76	0,87	0,78	0,63	0,68	0,63	0,72	0,72	CAR	3	=	E
37	0,63	0,89	0,80	0,72	0,72	0,74	0,60	0,80	CAR	3	↘	E
38	0,97	1,12	1,02	0,91	1,06	0,91	0,87	0,82	CAR	3	=	E
39	0,63	0,87	0,80	0,72	0,63	0,60	0,58	0,54	CAR	2	↘	NE
40	0,84	1,08	1,08	0,95	0,84	0,80	0,82	0,76	CAR	3	=	E
41	0,72	0,80	0,80	0,72	0,84	0,76	0,87	0,93	CAR	3	=	E
42	0,79	0,76	0,89	1,02	0,90	0,82	0,95	1,15	CAR	3	=	E
43	0,91	1,00	1,05	1,07	1,05	1,00	0,93	0,90	CAR	3	=	E
44	0,89	1,02	1,00	0,76	1,17	1,10	0,89	0,82	CAR	3	=	E
45	0,70	0,80	0,74	0,82	0,74	0,68	0,58	0,70	CAR	3	=	E

TABLEAU N° 1 (suite)

CYCLES LITHIEMIQUES

	1 8 h	2 10 h	3 12 h	4 14h	5 16 h	6 18 h	7 20 h	8 22 h	9 nature du sel	10 nombre de prises	11 lithié. matinale	12 Equil. du cycle
46	0,78	0,93	0,84	0,80	0,82	0,93	0,78	1,23	CAR	3	=	E
47	0,82	1,00	0,95	0,80	0,93	0,87	0,80	0,87	CAR	3	=	E
48	0,82	0,84	0,84	0,80	0,78	0,80	0,78	0,82	CAR	3	=	E
49	0,70	0,82	0,76	0,72	0,89	0,76	0,72	0,74	CAR	3	=	E
50	0,50	0,57	0,56	0,54	0,68	0,65	0,52	0,77	CAR	3	↘	NE
51	0,31	0,43	0,51	0,53	0,45	0,38	0,34	0,63	GLU	3	↘	NE
52	0,80	1,02	0,91	0,82	1,02	0,95	0,82	1,10	GLU	3	=	E
53	0,38	0,36	0,31	0,91	0,72	0,62	0,56	0,50	GLU	2	↘	NE
54	0,80	0,97	0,80	0,72	0,62	0,60	0,95	0,87	CAR	3	=	E
55	0,76	0,84	0,78	0,72	0,70	0,63	0,56	0,72	GLU	2	=	E
56	0,76	0,91	1,06	0,87	0,74	0,72	0,62	0,97	CAR	2	=	E
57	0,74	0,74	0,76	0,86	0,83	0,74	0,80	0,78	CAR	3	=	E
58	0,48	0,50	0,45	0,50	0,45	0,41	0,36	0,54	GLU	2	↘	NE
59	0,80	1,02	0,97	0,91	1,02	0,93	0,87	1,14	GLU	3	=	E
60	0,56	0,74	0,63	0,67	0,87	0,70	0,58	0,87	GLU	3	↘	NE

TABLEAU N° 1 (Suite)

CYCLES LITHIEMIQUES

	1 8 h	2 10 h	3 12 h	4 14h	5 16 h	6 18 h	7 20 h	8 22 h	9 nature du sel	10 nombre de prises	11 lithié. matinale	12 Equil. du cycle
61	0,45	0,72	0,62	0,54	0,50	0,50	0,38	0,72	GLU	2	↘	NE
62	0,97	1,19	1,32	1,19	1,06	0,97	0,95	0,93	CAR	2	=	NE
63	0,97	1,23	1,19	1,08	0,95	0,93	0,87	1,00	CAR	2	=	E
64	0,60	0,74	0,78	0,95	0,78	0,68	0,58	0,52	CAR	3	↘	NE
65	0,54	0,58	0,68	0,60	0,52	0,50	0,41	0,78	GLU	2	↘	NE
66	0,58	0,78	0,72	0,63	0,80	0,73	0,62	0,82	GLU	3	↘	E
67	0,72	0,95	0,87	0,76	0,78	0,73	0,93	0,87	GLU	3	=	E
68	0,78	1,26	1,21	1,06	0,97	0,87	0,82	0,82	GLU	2	=	E
69	0,72	1,14	1,04	0,89	0,80	0,74	0,68	1,28	GLU	2	=	E
70	0,82	0,91	0,82	0,84	0,95	0,82	0,74	1,04	CAR	3	=	E
71	0,63	0,63	0,68	0,63	0,72	0,70	0,62	0,63	CAR	3	↘	NE
72	0,78	0,78	0,78	0,77	0,80	0,74	0,70	0,70	CAR	3	=	E
73	0,37	0,64	0,46	0,55	0,37	0,28	0,28	0,28	CAR	2	↘	NE
74	0,54	0,74	0,60	0,54	0,58	0,56	0,48	0,54	CAR	2	↘	NE
75	0,70	1,04	0,89	1,02	0,89	0,82	0,72	0,84	CAR	3	=	E

TABLEAU N° 1 (suite)

CYCLES LITHIEMIQUES

	1 8 h	2 10 h	3 12 h	4 14h	5 16 h	6 18 h	7 20 h	8 22 h	9 nature du sel	10 nombre de prises	11 lithié. matinale	12 Equil. du cycle
76	0,54	0,93	1,08	0,93	0,82	0,78	0,70	0,63	CAR	1	↘	E
77	0,70	1,17	1,06	1,00	0,97	0,89	0,84	0,84	CAR	1	=	E
78	0,60	0,91	1,06	0,95	0,84	0,76	0,70	0,68	CAR	1	↘	E
79	0,62	1,08	1,43	1,17	1,02	0,89	0,78	0,72	CAR	1	↘	NE
80	0,54	0,56	0,68	0,80	0,84	0,84	0,74	0,76	CAR	1	↘	E
81	0,60	0,82	0,95	1,08	0,95	0,84	0,78	0,74	CAR	1	↘	E
82	0,36	0,78	0,74	0,68	0,56	0,48	0,41	0,38	CAR	1	↘	NE
83	0,58	1,04	1,10	1,12	1,00	0,78	0,76	0,72	CAR	1	↘	E
84	0,63	1,50	1,32	1,19	1,02	1,10	0,82	0,76	CAR	1	↘	NE
85	0,60	1,46	1,37	1,28	1,12	1,04	0,87	0,78	CAR	1	↘	NE
86	0,76	1,95	1,70	1,56	1,30	0,89	1,02	0,97	CAR	1	=	NE
87	0,76	1,19	1,19	1,10	1,00	0,93	0,87	0,84	CAR	1	=	E
88	0,89	0,80	1,62	1,62	1,39	1,19	1,04	1,10	CAR	3	=	NE
89	1,04	1,14	1,04	1,02	1,17	1,12	0,97	0,95	CAR	3	↗	NE
90	0,84	0,97	0,89	0,87	1,06	0,89	0,76	0,74	CAR	3	=	E

Pour chacun des 90 malades, nous trouvons :

- dans les 8 premières colonnes, les 8 lithiémies du cycle
- dans la 9ème colonne, la nature du sel de lithium employé, carbonate (CAR) ou gluconate (GLU)
- dans la 10ème colonne, le nombre de prises par jour
- dans la 11ème colonne, la situation de la lithiémie matinale par rapport à la zone d'efficacité thérapeutique :

= lithiémie efficace

↓ lithiémie insuffisante

↑ lithiémie excessive

- dans la 12ème colonne, l'équilibration du cycle

Définition : Nous définissons comme "équilibrés" au point de vue du cycle lithiémique les sujets dont plus de la moitié des résultats de dosages sont compris dans la zone entre 0,7 et 1,0 mEq/l (18).

E cycle équilibré

NE cycle non équilibré

I - ANALYSE DES RESULTATS DU TABLEAU 1 (Tableau n° 2)

1) Lithiémie matinale

- 48 malades ont une lithiémie matinale équilibrée, c'est-à-dire entre 0,70 et 1,0 mEq/l

- 38 malades ont une lithiémie insuffisante, c'est-à-dire inférieure à 0,70 mEq/l

- 4 malades ont une lithiémie matinale trop élevée, c'est-à-dire supérieure à 1,0 mEq/l

2) Comparaison de la lithiémie matinale et du cycle lithiémique

a) Sur les 48 malades qui ont une lithiémie matinale satisfaisante :

- 45 malades sont équilibrés dans la journée
- 3 malades ne le sont pas, car ils ont plus de la moitié des dosages supérieurs à 1 mEq/l

Dans le groupe des 45 malades équilibrés, sur 360 dosages, 63 dépassent 1 mEq/l et 16 sont inférieurs à 0,70 mEq/l.

TABLEAU N° 2

RESULTATS GLOBAUX : Comparaison de la notion d'équilibration à la lithiémie matinale et au cycle lithiémique

LITHIEMIE MATINALE		CYCLE LITHIEMIQUE	
		Equilibrés	Non Equilibrés
Equilibrée (0,70 - 1 mEq/l)	48 sujets	..... 45 sujets	..... 3 sujets
Insuffisante (< 0,70 mEq/l)	38 sujets	..... 14 sujets	..... 24 sujets
Trop élevée (> 1 mEq/l)	4 sujets	..... 1 sujet	..... 3 sujets
	90 sujets		

Dans ce même groupe :

- 11 malades ont une équilibration parfaite
- 25 dépassent la zone d'équilibration à 1 ou plusieurs dosages (2,3 par sujet)
- 6 ont une ou plusieurs lithiémies inférieures à la zone d'équilibration (2 par sujet)
- 3 malades présentent à la fois des chiffres supérieurs et inférieurs à la zone thérapeutique.

Il était logique de penser que la lithiémie matinale serait la plus basse, étant donné que ce dosage se situe toujours le plus loin de toute prise orale.

Dans ce groupe de malades, cette éventualité s'est produite dans 23 cas sur 45 (51 %). Dans tous les cas le nombre de dosages dont les résultats sont supérieurs à la lithiémie matinale est plus grand que le nombre de dosages dont les résultats lui sont inférieurs.

Il nous est apparu pour certains malades que les pics hyperlithiémiques (parfois supérieurs à 1,20 mEq/l) coïncidaient avec des tremblements intermittents et des accès d'obnubilation intellectuelle transitoires.

Il est possible qu'au cours de la journée, la chute de la lithiémie dans une zone de taux insuffisants puisse expliquer certaines résistances au traitement, malgré une bonne indication et un dosage matinal satisfaisant.

Il semble donc indispensable en cas d'échecs thérapeutiques inexpliqués ou d'effets secondaires transitoires intempestifs, de pratiquer une exploration de la cinétique lithiémique nycthémérale.

b) Parmi les 38 sujets dont la lithiémie matinale est insuffisante, 14 sont équilibrés par rapport au cycle lithiémique selon la définition de l'équilibration du cycle tandis que 24 ne sont pas équilibrés, plus de 4 de leurs dosages étant insuffisants.

Une étude de DENIKER et ses collaborateurs en 1974 sur 50 malades concluait que les lithiémies matinales les plus proches de la zone thérapeutique n'étaient pas garantes d'équilibre dans la journée, la moyenne des lithiémies matinales des sujets équilibrés dans la journée étant plus basse que celle des sujets non équilibrés.

Dans notre étude sur 90 sujets, la moyenne des lithiémies matinales (0,567) des 14 sujets équilibrés dans la journée est plus élevée que celle (0,514) des 24 sujets non équilibrés, ce qui indiquerait au contraire que les sujets équilibrés dans la journée sont ceux dont la lithiémie matinale se rapproche le plus de la zone thérapeutique.

Néanmoins, la lithiémie matinale seule ne permet pas de juger sans coup férir l'équilibration d'un traitement par les sels de lithium. Il est intéressant de pratiquer un cycle lithiémique avant d'entreprendre un ajustement posologique qui, dans certain cas, est inutile et peut détruire un équilibre thérapeutique méconnu.

c) Dans les cas où la lithiémie matinale est supérieure à 1 mEq/l, nous trouvons un malade équilibré, alors que trois ne le sont effectivement pas.

Nous voyons donc que certains sujets ne sont pas équilibrés si l'on ne considère que la lithiémie matinale, alors qu'en réalité ils le sont si l'on tient compte du cycle lithiémique, (16 sur 90).

Les limites thérapeutiques (0,70 à 1 mEq/l) peuvent paraître trop strictes à certains. Si nous élargissons ces limites (0,6 à 1,2 mEq/l), nous observons encore des disparités entre la notion d'équilibration sur la seule lithiémie matinale et celle définie par le cycle lithiémique.

II - CINETIQUE DE LA LITHIEMIE DETERMINEE PAR LES CYCLES LITHIEMIQUES

1) Cinétique générale

Le tableau 3 montre la courbe moyenne de variation de la lithiémie aux différents horaires, sans tenir compte du nombre de prises.

On constate différents éléments :

- la lithiémie du matin est la plus basse, ce qui se comprend puisque ce dosage est le plus éloigné de la dernière prise orale ;

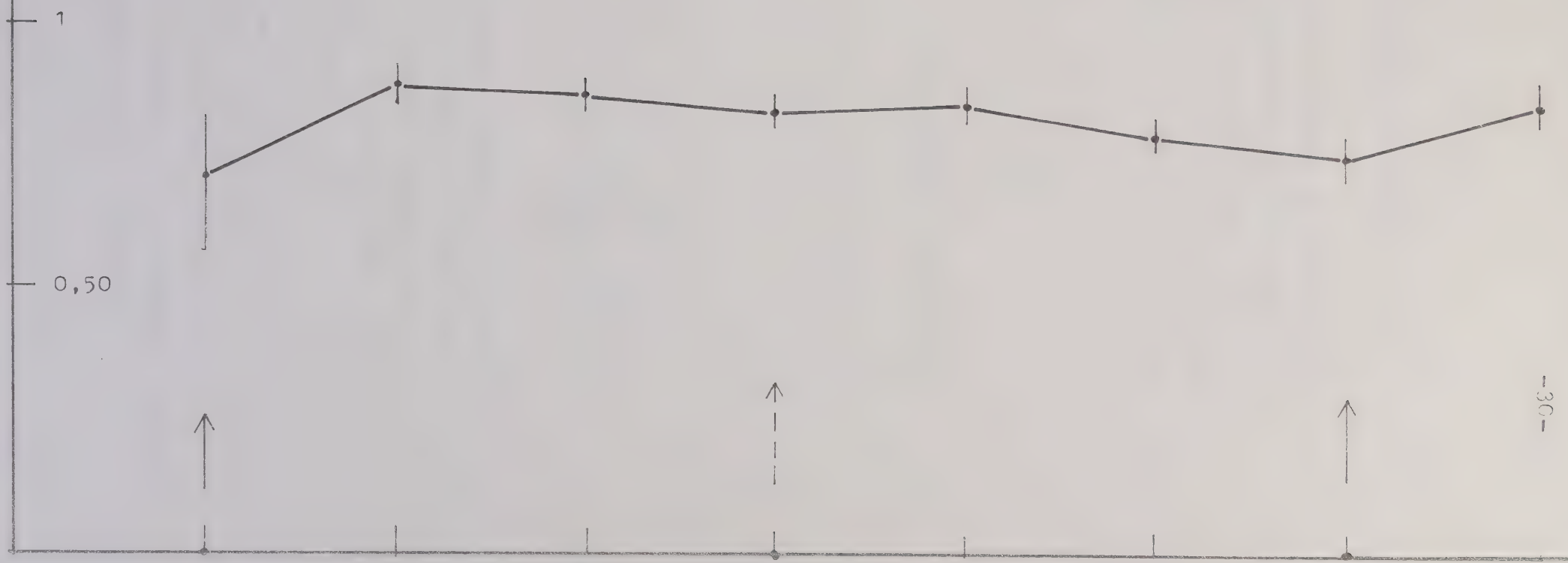
- la lithiémie la plus élevée est consécutive à la première prise (10 h), alors qu'on aurait pu penser que, par un phénomène d'accumulation, la lithiémie du soir aurait joué ce rôle. Des mécanismes liés à l'hydratation, la diurèse et l'hémodilution pendant la journée peuvent peut-être expliquer ce résultat ;

- les augmentations semblent d'autant plus marquées que la lithiémie est plus basse lors de l'absorption ;

- la décroissance de la lithiémie débute entre la 2ème et la 4ème heure après l'absorption.

VARIATIONS GLOBALES DE LA LITHIEMIE

tableau n° 3



2) Cinétique en fonction du sel utilisé

Le tableau 4 permet de comparer la cinétique lithiémique du carbonate et du gluconate. Les dénivellations par rapport à la lithiémie matinale sont plus marquées avec le gluconate qu'avec le carbonate. Cependant il faut tenir compte de la répartition des prises orales qui, proportionnellement, n'est pas la même pour le carbonate et le gluconate.

	Carbonate	Gluconate
3 prises	50	5
2 prises	14	7

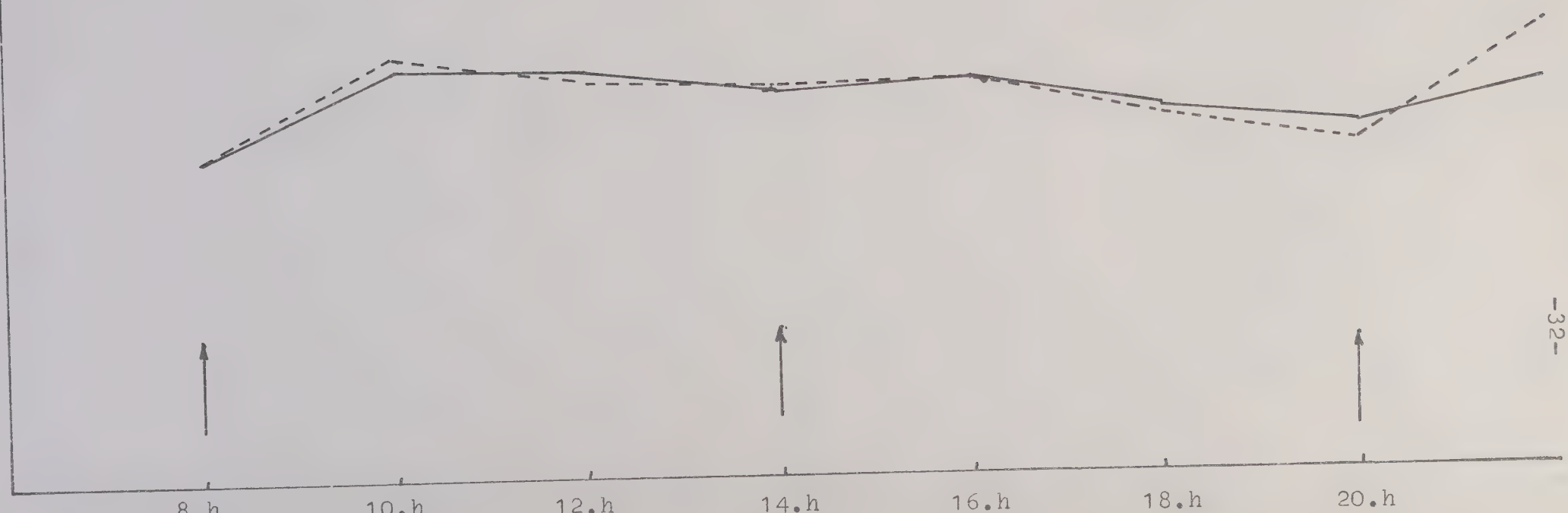
Les tableaux 5 et 6 comparent la qualité de l'équilibration des deux sels utilisés, en fonction du même nombre de prises.

Qu'il s'agisse de deux ou de trois prises dans la journée, les écarts par rapport à la lithiémie matinale sont plus marqués avec le gluconate qu'avec le carbonate de lithium.

Les risques de pics hyperlithiémiques dans la journée, parfois responsables de tremblements transitoires, de discrètes obnubilations, de soif et de nausées, seraient donc plus élevées avec le gluconate.

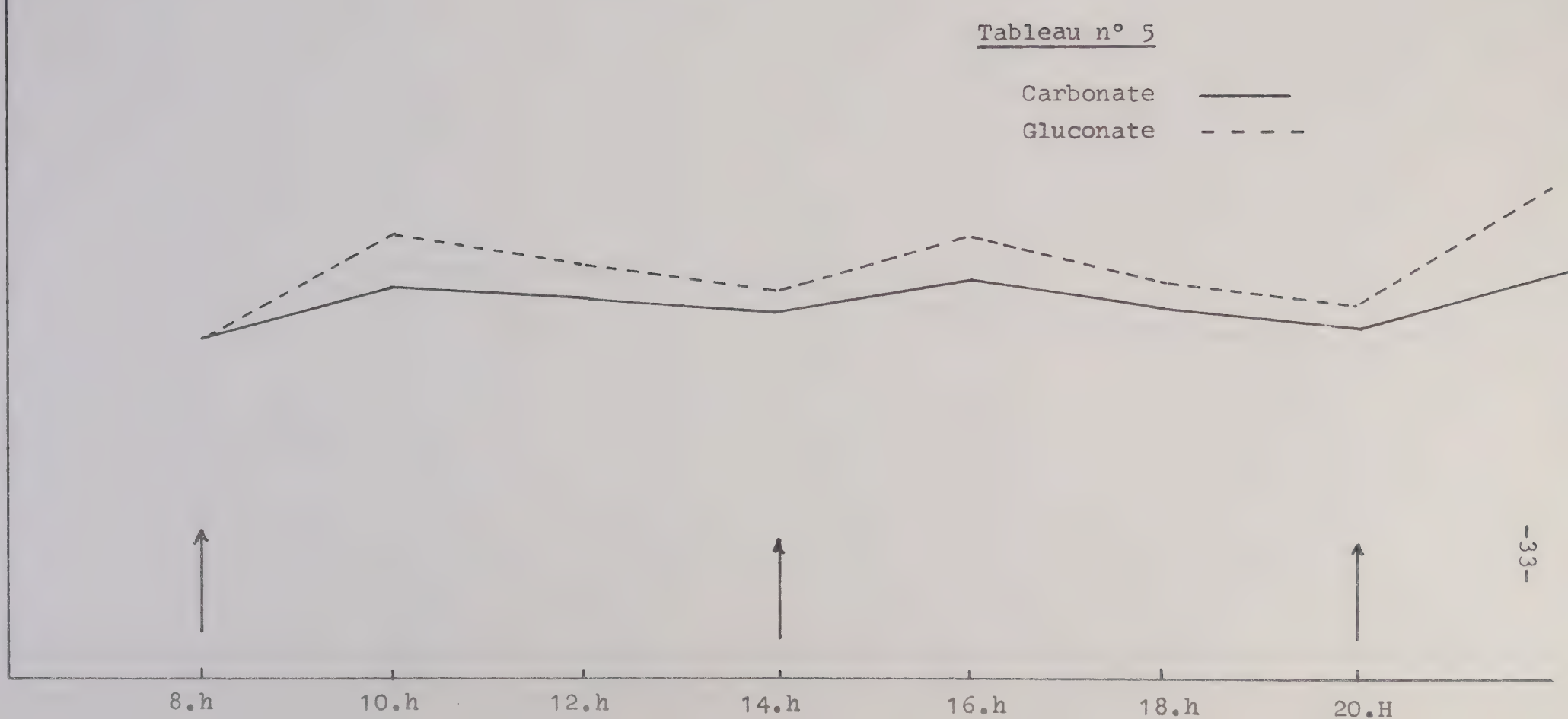
COURBE COMPARATIVE DU
CARBONATE ET DU GLUCONATE

Tableau n° 4



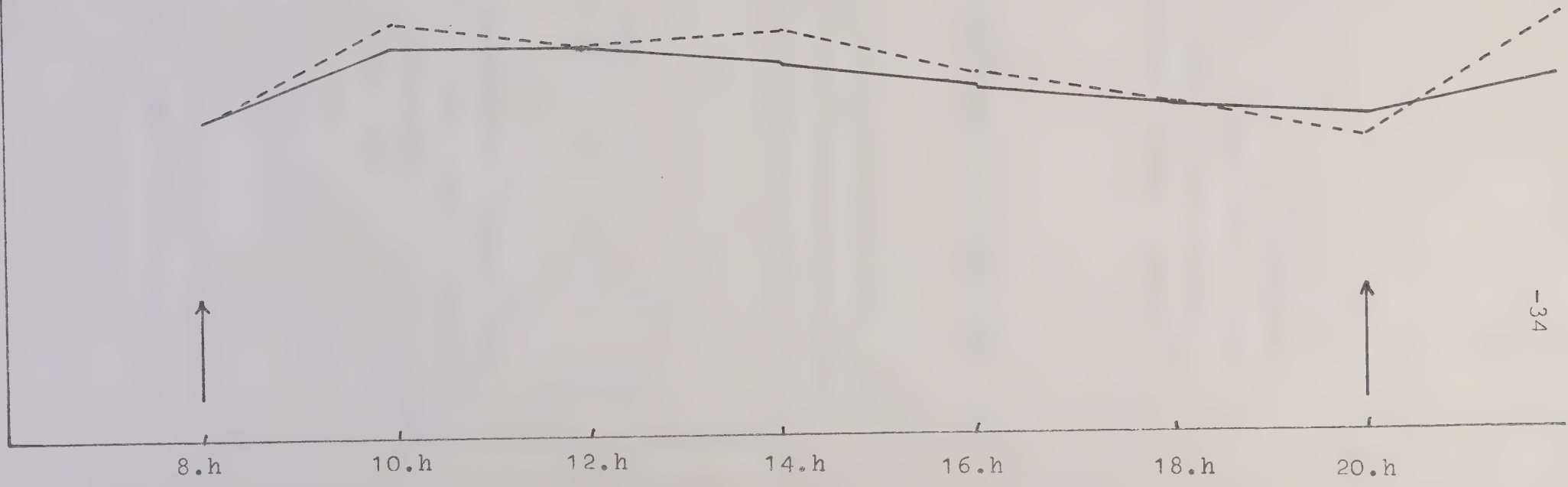
COURBE DE VARIATION
DU CARBONATE ET DU GLUCONATE :
A 3 PRISES/JOUR

Tableau n° 5



COURBE DE VARIATION
DU CARBONATE ET DU GLUCONATE :
A 2 PRISES/JOUR

Tableau n° 6



Il n'est pas certain que ce soit le sel lui-même qui explique la différence. Le gluconate, présenté en ampoules buvables, est probablement plus rapidement absorbé et éliminé que le carbonate présenté en comprimés. Le conditionnement peut donc peut-être expliquer à lui seul la différence.

3) Cinétique en fonction du nombre de prises dans la journée.

Nous avons essayé de déterminer le fractionnement des prises pour lequel les dénivellations par rapport à la lithiémie matinale sont les plus faibles.

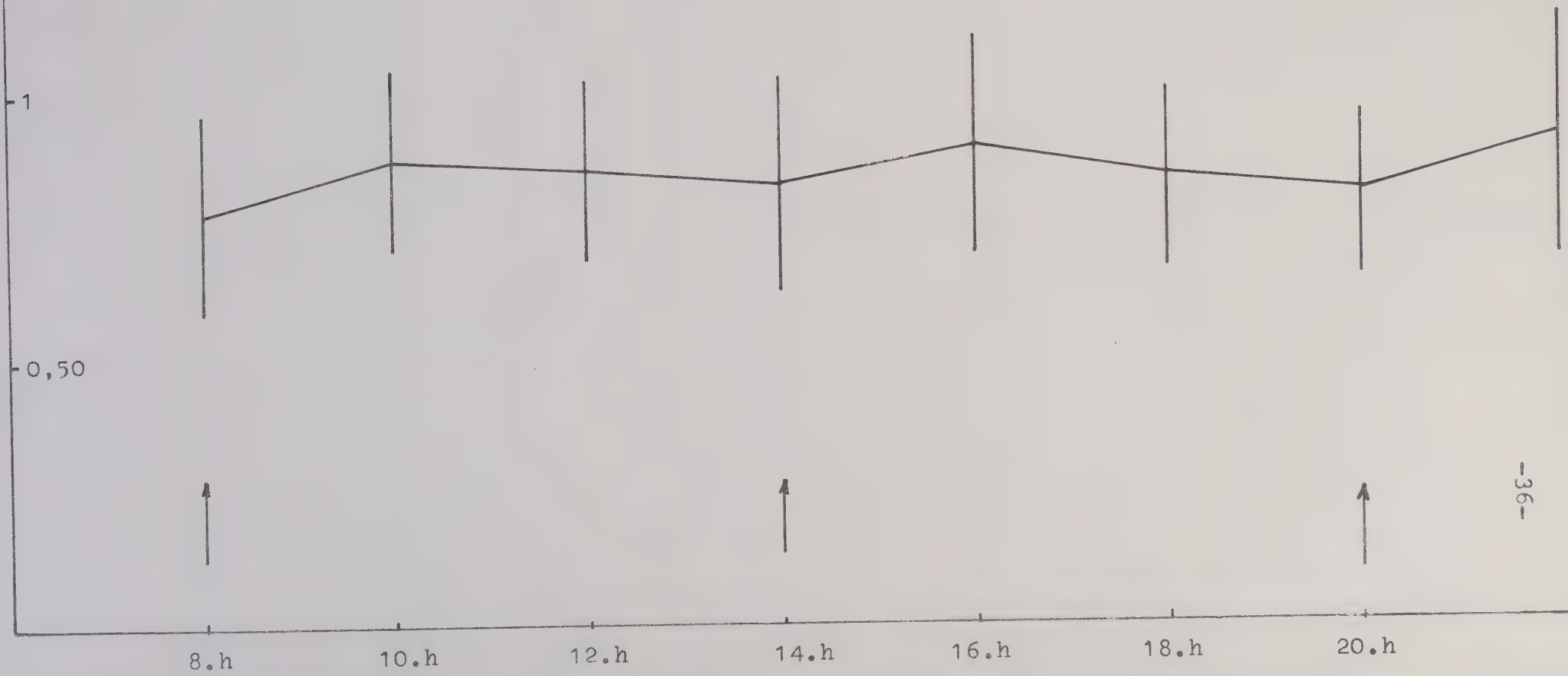
Les courbes 7, 8 et 9 montrent la cinétique lithiémique des sujets recevant du carbonate, respectivement en une prise, deux prises ou trois prises quotidiennes.

Le tableau 10 reproduit les 3 courbes rapportées à la même origine pour que la comparaison soit plus facile. La distribution la plus uniforme est réalisée par les sujets soumis à deux prises. La différence est faible avec les trois prises. Par contre, l'administration d'une seule prise entraîne une cinétique peu uniforme.

La courbe 11 objective les variations de la lithiémie sous gluconate avec trois prises par jour et le tableau 12 avec deux prises.

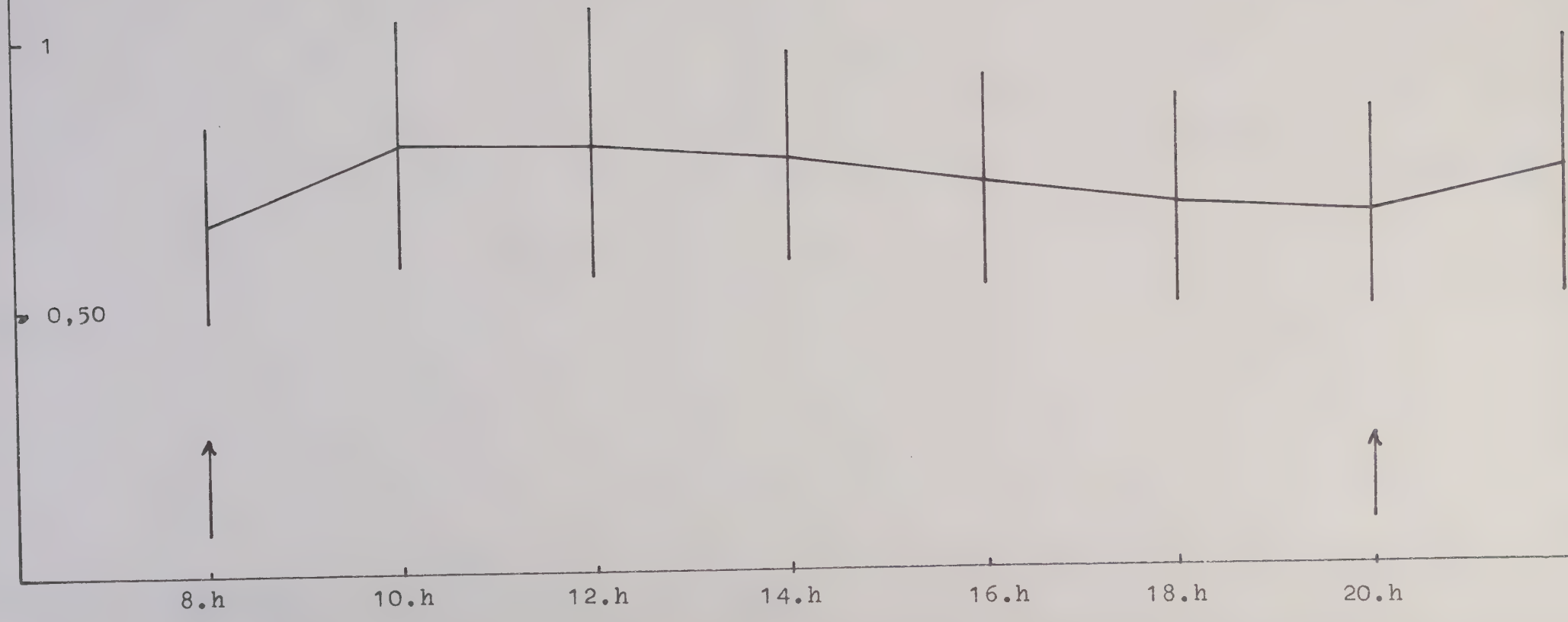
CINETIQUE DE LA LITHIEMIE
A 3 PRISES DE CARBONATE

Tableau n° 7



CINETIQUE DE LA LITHIEMIE
A 2 PRISES DE CARBONATE

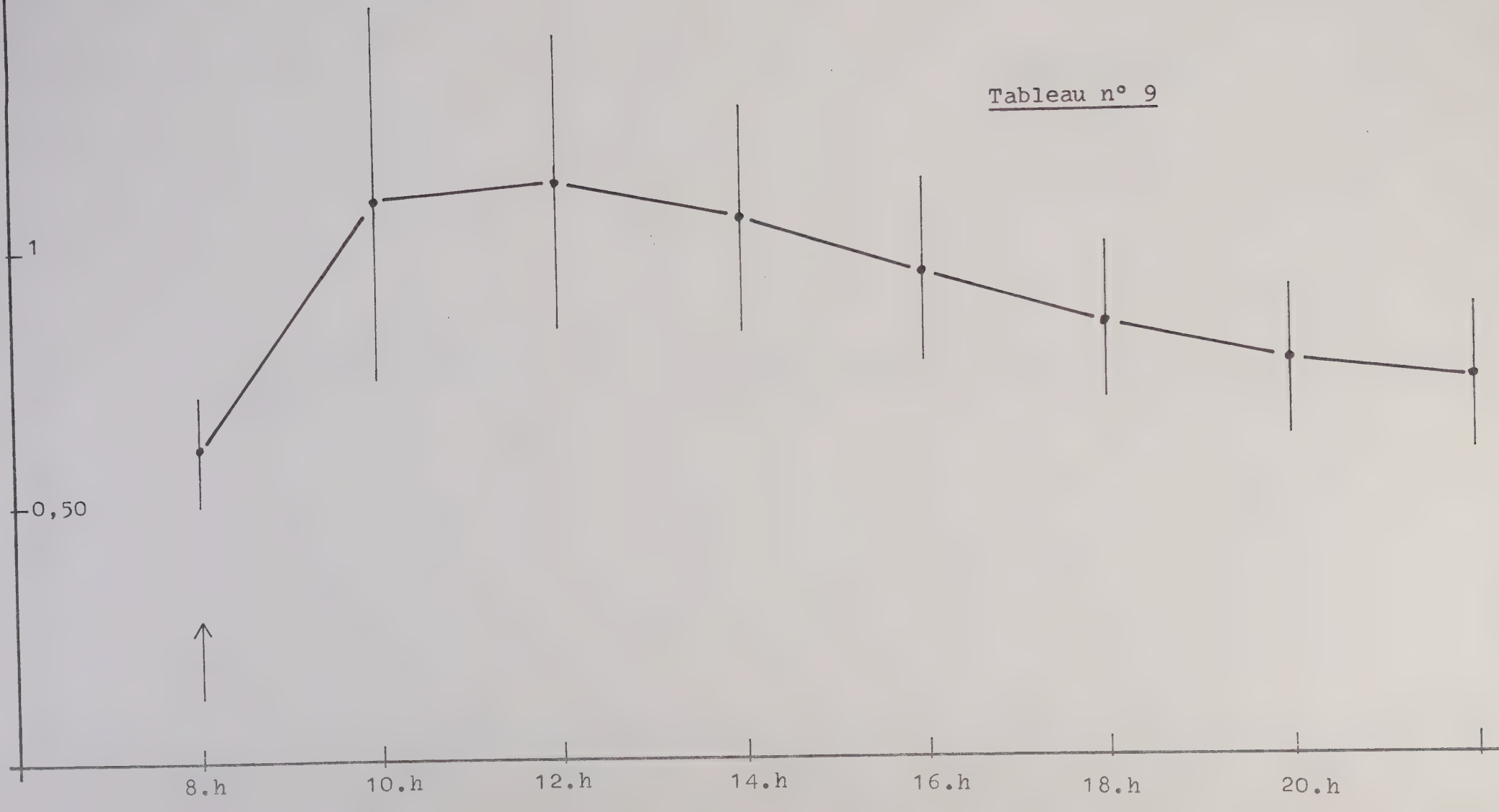
Tableau n° 8



CINETIQUE DE LA LITHIEMIE

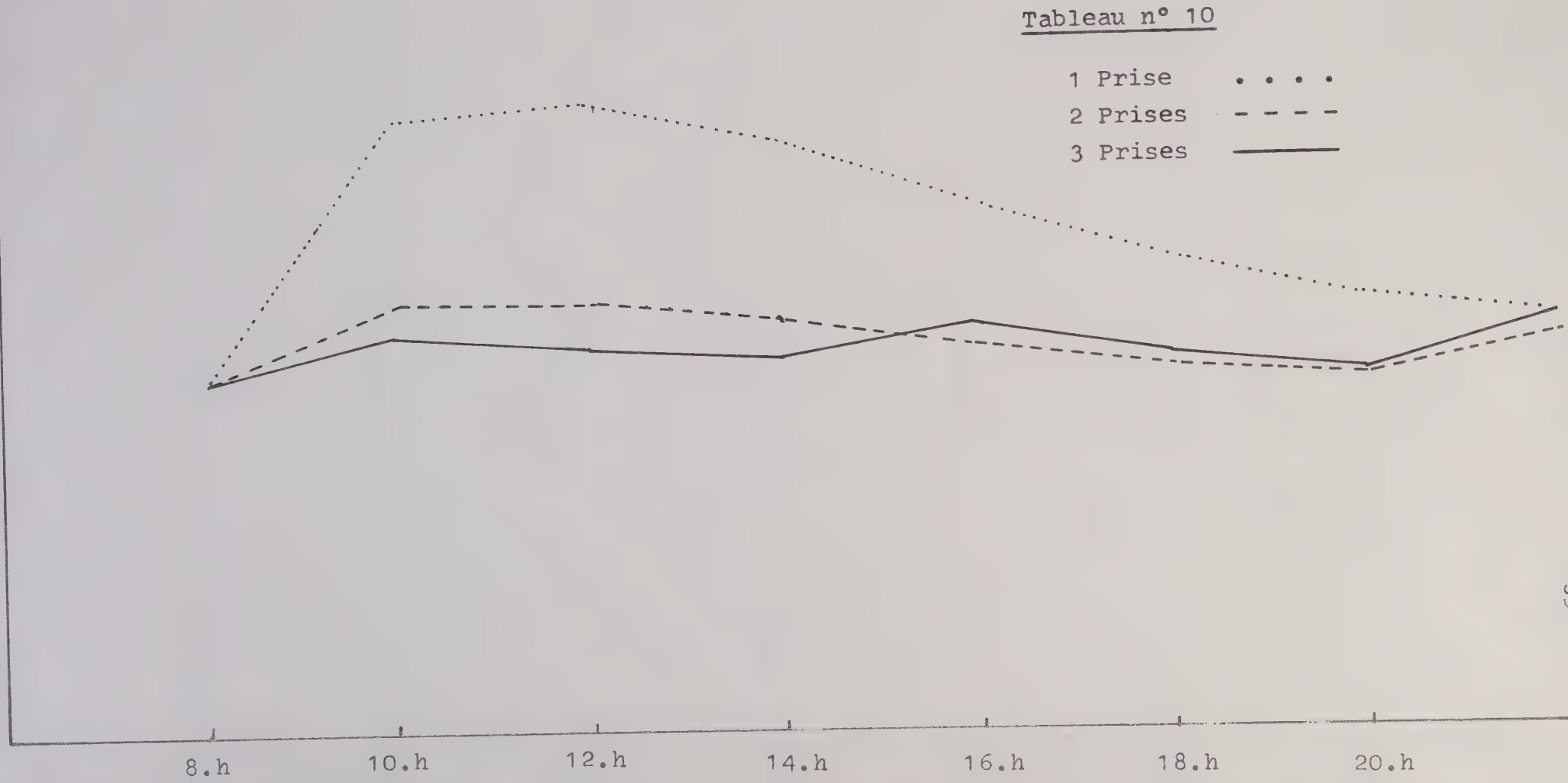
A 1 PRISE DE CARBONATE

Tableau n° 9



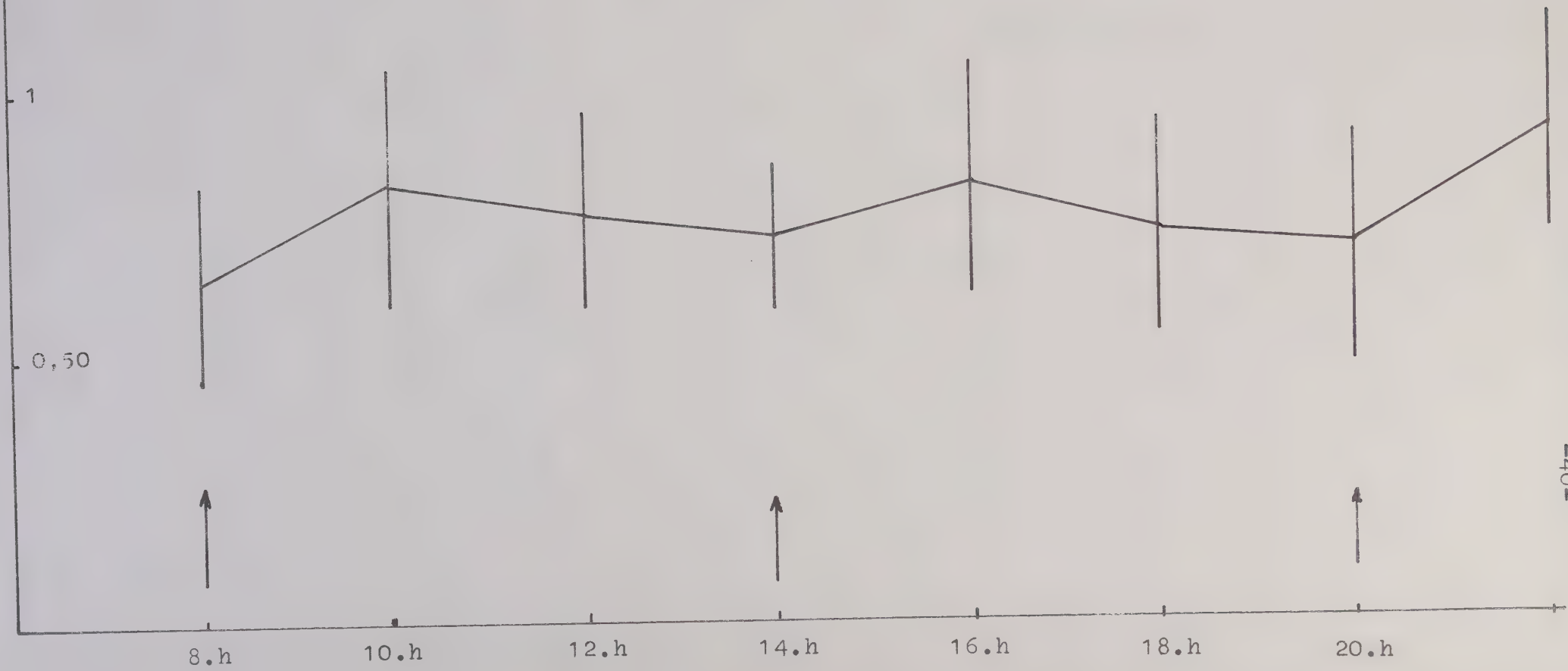
COMPARAISON DE LA CINETIQUE LITHIEMIQUE
DU CARBONATE SELON LE NOMBRE DE PRISES

Tableau n° 10



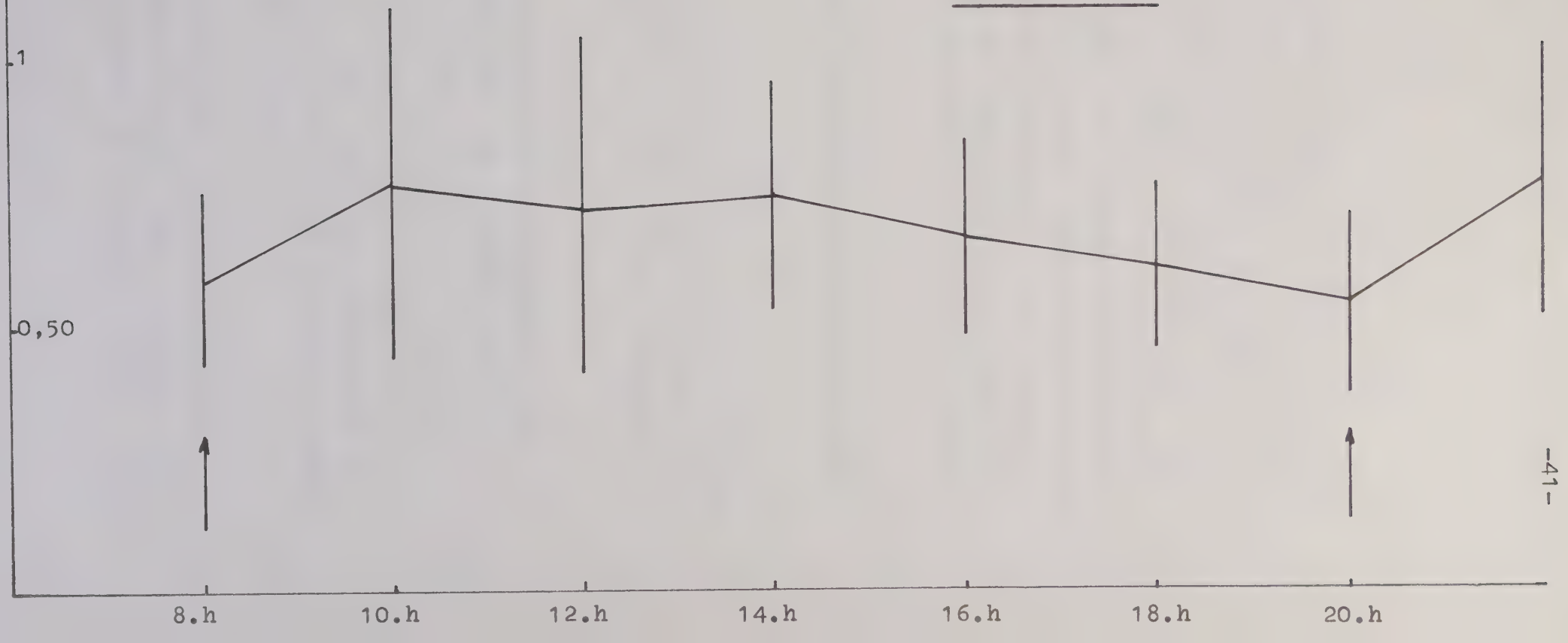
CINETIQUE DE LA LITHIEMIE
A 3 PRISES DE GLUCONATE

Tableau n° 11



CINETIQUE DE LA LITHIEMIE
A 2 PRISES DE GLUCONATE.

Tableau n° 12



Le tableau 13 permet de comparer les deux courbes ramenées à la même origine. Il montre que deux prises quotidiennes réalisent une meilleure uniformisation des lithiémies. Bien que la différence de qualité d'équilibration soit minime entre les protocoles en deux et trois prises, il semble tout de même que deux prises quotidiennes à 12 heures d'intervalle réalisent la distribution lithiémique la plus intéressante car la plus régulière, aussi bien avec le carbonate qu'avec le gluconate de lithium.

4) Cinétique de la lithiémie en fonction du taux matinal.

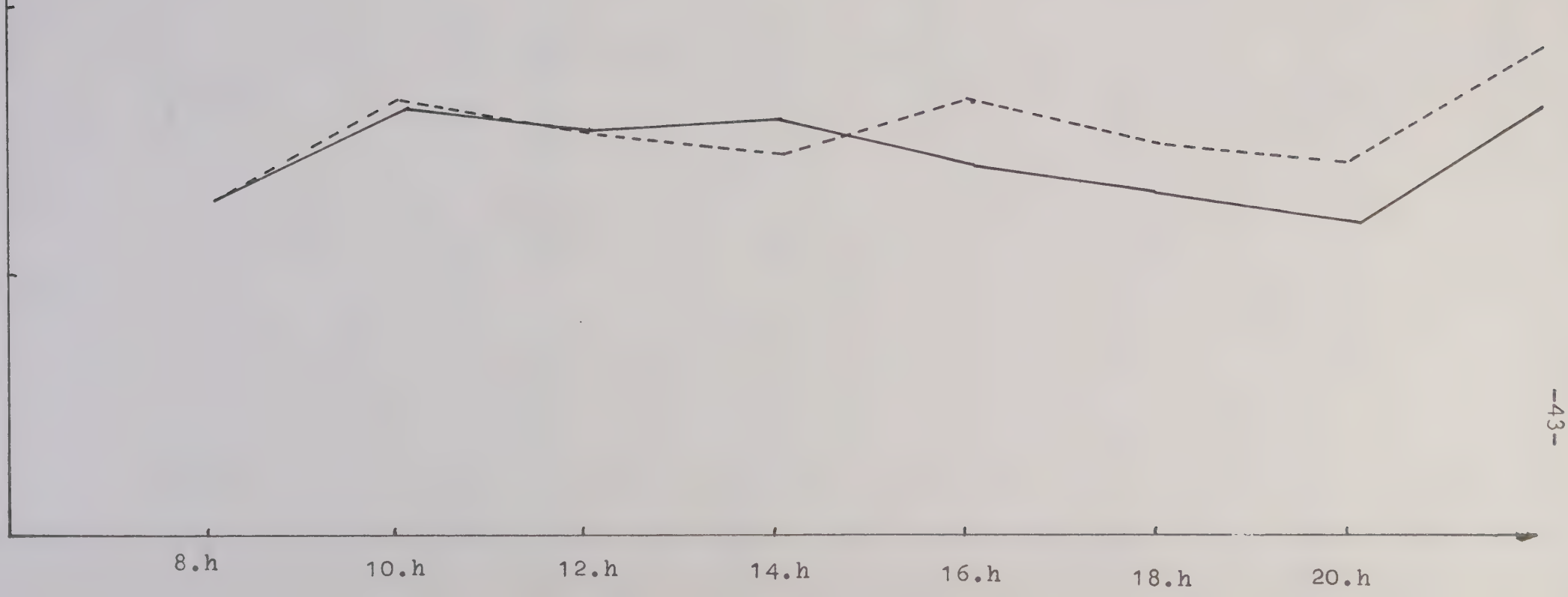
Nous avons constaté que l'absorption d'une même quantité de lithium avait des effets plasmatiques variables selon le taux lithiémique de départ.

Nous avons séparé les malades en trois groupes, selon que leur lithiémie matinale était comprise dans la zone thérapeutique (0,7 à 1 mEq/l), inférieure ou supérieure à celle-ci. Ces trois groupes comprennent proportionnellement autant de sujets ayant deux et trois prises et reçoivent en moyenne les mêmes quantités de lithium.

Les sujets dont la lithiémie matinale est comprise entre 0,70 et 1 mEq/l présentent des variations proches de la courbe globale (tableau 14) :

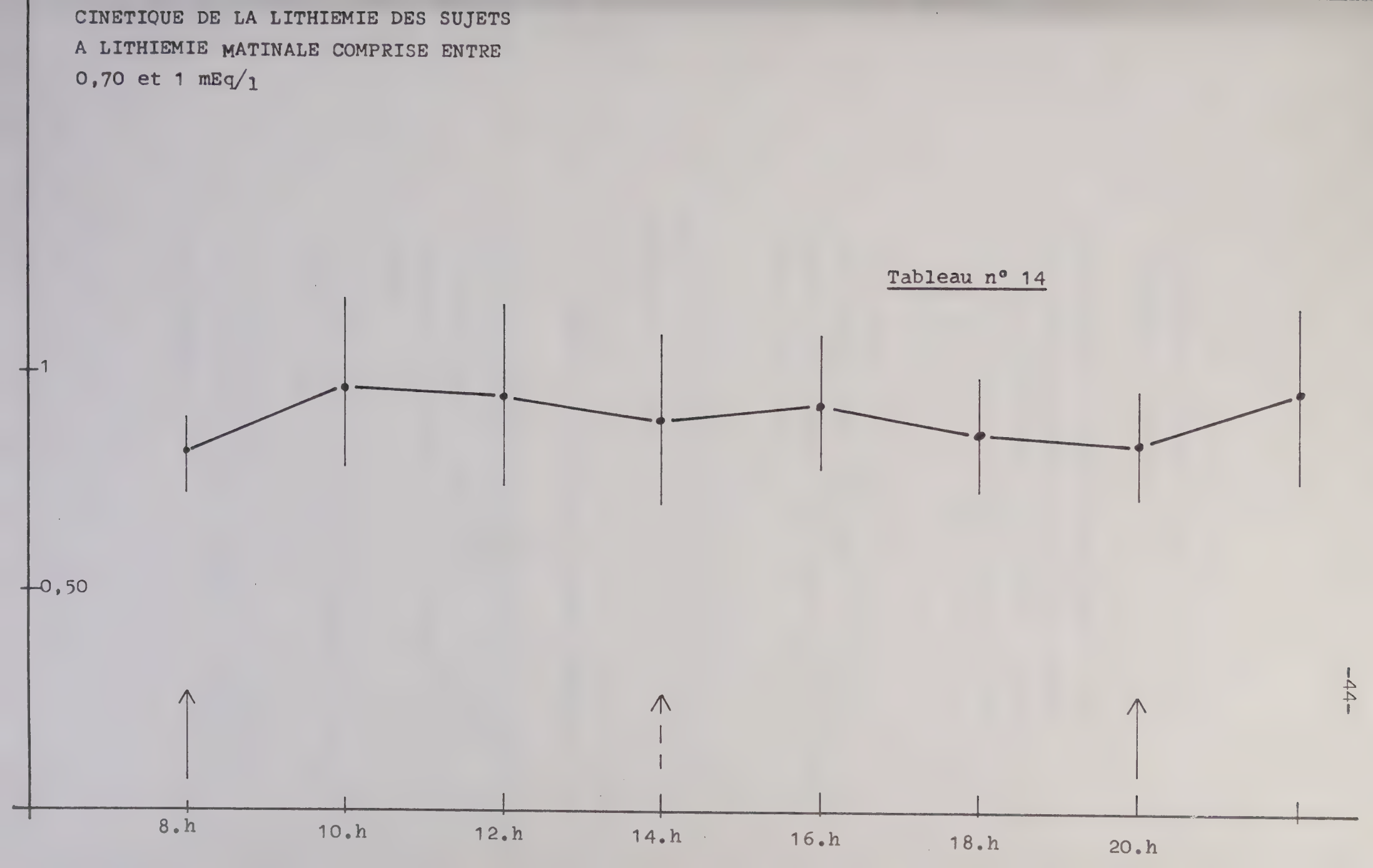
COMPARAISON DE LA CINETIQUE LITHIEMIQUE
DU GLUCONATE SELON LE NOMBRE DE PRISES

Tableau n° 13



CINETIQUE DE LA LITHIEMIE DES SUJETS
A LITHIEMIE MATINALE COMPRISE ENTRE
0,70 et 1 mEq/$_1$

Tableau n° 14



- le chiffre le plus bas est celui de la lithiémie à 8 heures ;

- les chiffres les plus élevés sont constatés après la première prise (à 10 heures) et la dernière prise (22 heures). Le chiffre de 22 heures est légèrement inférieur à celui de 10 heures, malgré l'absorption dans la journée ;

- les pics de la courbe se situent toujours deux heures après l'absorption. La dénivellation est d'autant plus marquée que la lithiémie est plus basse.

Le groupe des sujets dont la lithiémie du matin est inférieure à 0,7 mEq/l suit une courbe différente (tableau 15) :

- la lithiémie matinale est la plus basse,

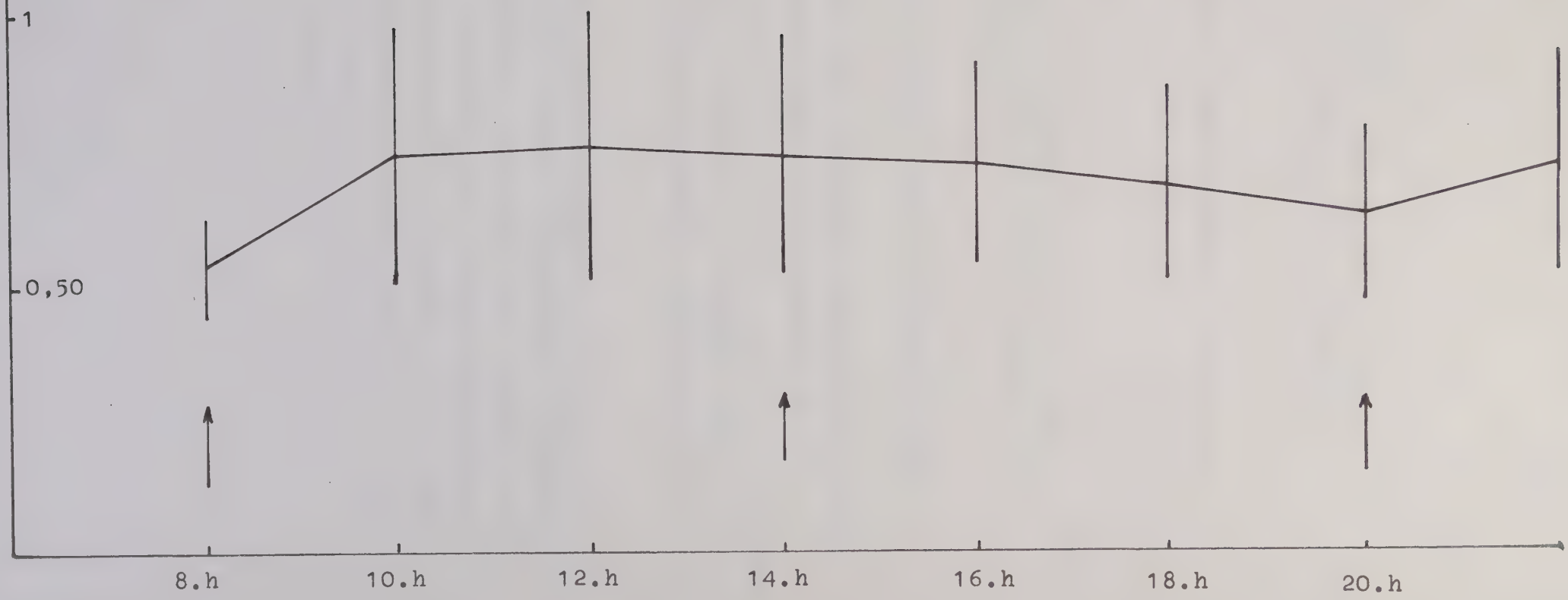
- après la première prise, l'ascension du taux est la plus importante, ce qui confirme que la sensibilité à l'absorption de lithium est d'autant plus nette que la lithiémie est plus basse,

- le pic le plus élevé est à 12 heures. Il est voisin de celui de 10 heures,

- la courbe est très stable entre 10 heures et 18 heures, à un niveau nettement supérieur au taux de départ,

CINETIQUE LITHIEMIQUE DES SUJETS
A LITHIEMIE MATINALE INFERIEURE A 0,70 mEq/l

Tableau n° 15



- le retentissement dû à la prise de 14 heures est faible, mais il faut noter que certains malades ne reçoivent que deux prises par jour,

- l'ascension est marquée après la troisième prise.

Lorsque la lithiémie matinale est supérieure à 1 mEq/l (tableau 16), on remarque des aspects paradoxaux :

- La lithiémie diminue après la première prise ;

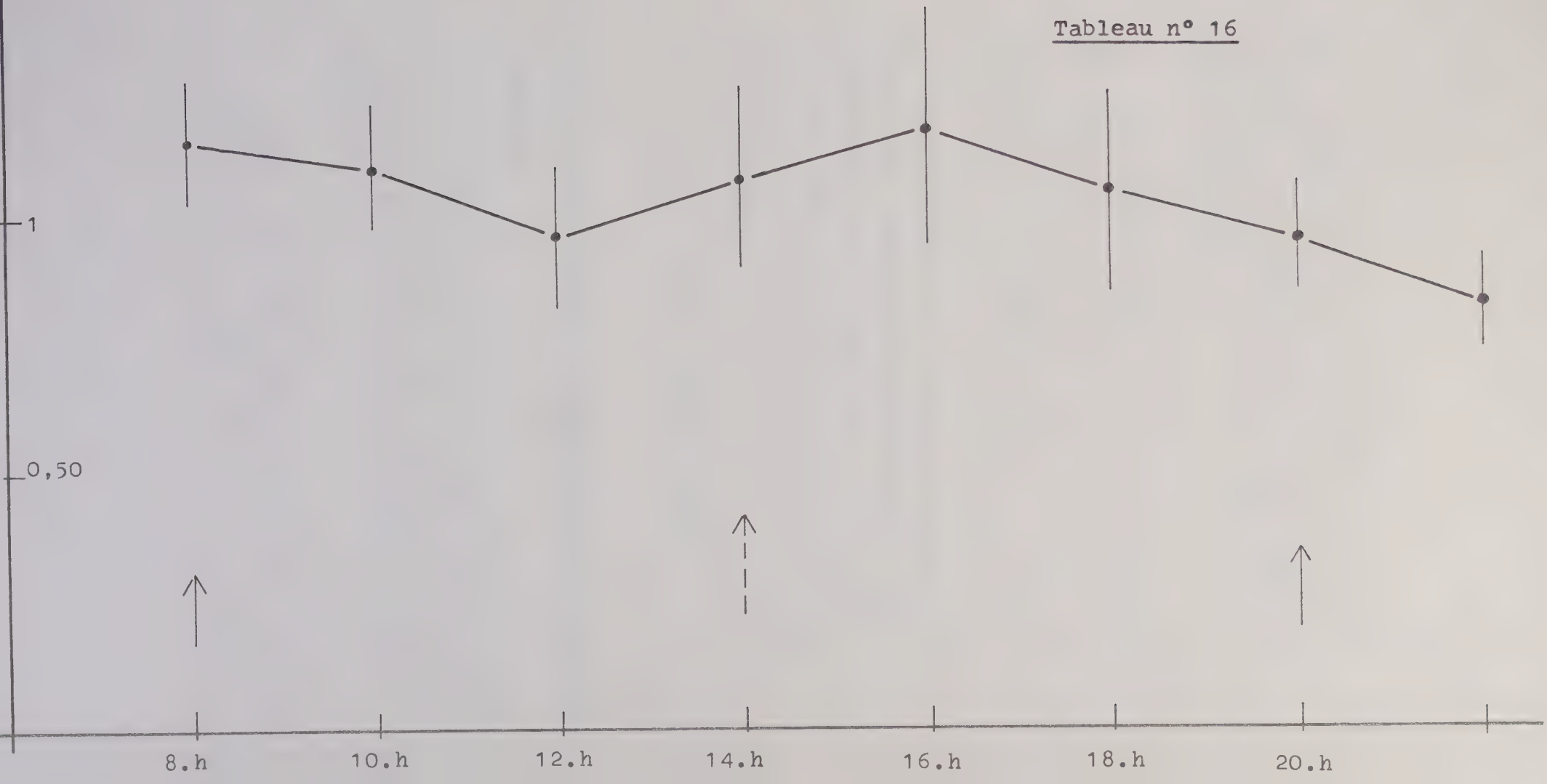
- Il se produit une élévation spontanée vers 12 h puis une autre après la deuxième prise ;

- A partir de 16 heures, la lithiémie chute et continue à décroître malgré la prise de 20 h.

Le faible nombre des sujets de ce groupe, 4, ne permet pas de conclure formellement. Cependant, les absorptions de lithium par les patients étant contrôlées, cette cinétique lithiémique suggère que des modifications de la diurèse et de l'hydratation interviennent. Il est à signaler que dans ce groupe, deux malades s'étaient plaints de soif et de boire anormalement pendant la journée.

CINETIQUE LITHIEMIQUE DES SUJETS
A LITHIEMIE MATINALE SUPERIEURE A 1mEq/1

Tableau n° 16



Ainsi, lorsque les chiffres initiaux de la lithiémie sont trop bas ou trop élevés, les résultats des dosages de la journée montrent que l'insuffisance ou l'excès ont tendance à être compensés.

Les chiffres bas semblent plus sensibles à l'absorption de lithium, les chiffres plus élevés le sont moins et, dans ce dernier cas, l'organisme se comporte comme s'il luttait contre les risques de surcharge.

L'étude du cycle lithiémique paraît donc utile pour apprécier plus exactement l'équilibration d'un traitement par les sels de lithium. Dans notre étude, 5 sujets ont eu deux ou trois cycles à des moments différents avec les mêmes types de variations. La nature et l'importance des variations semblent donc reproductibles chez un même patient.

5) Cinétique lithiémique en fonction de l'équilibre thymique.

Diverses recherches ont tenté de mettre en évidence des modifications significatives de la lithiémie lors des rechutes maniaques ou mélancoliques.

C'est ainsi que HAKIM C. et PICHOT P. (17), en administrant à leurs malades des doses fixes de carbonate de lithium, constatent une augmentation

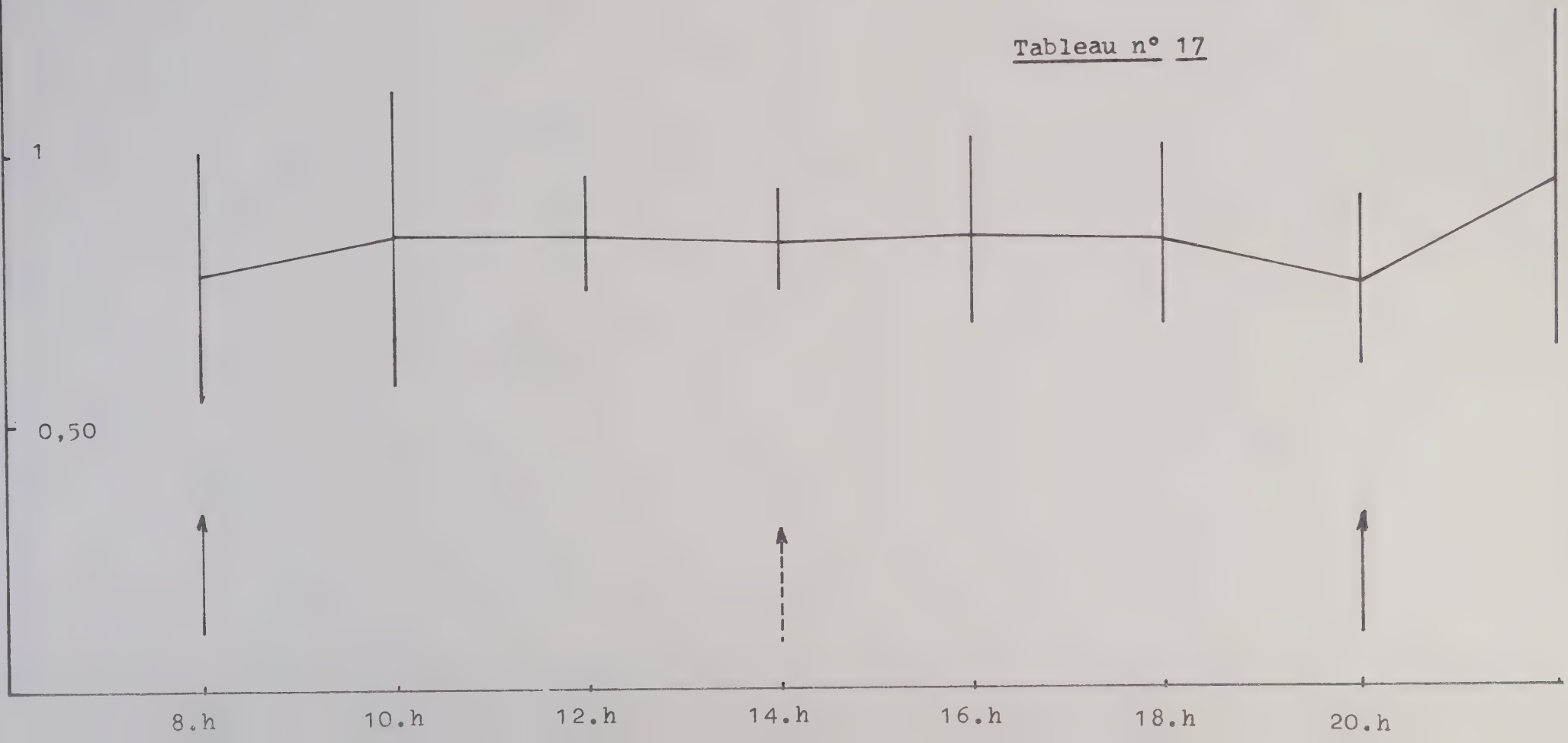
significative de la lithiémie lors de l'apparition d'un syndrome dépressif et une baisse significative dans les syndromes maniaques ou hypomaniaques.

Dans notre étude, nous avons observé quatre rechutes maniaques et six rechutes dépressives chez cinq sujets pour lesquels nous avons pratiqué un cycle lithiémique lors du dérèglement de l'humeur (cf. tableaux 18 et 19). Pour quatre de ces sujets, nous avons aussi établi un cycle lithiémique en période de normalité thymique à des fins de comparaison (tableau 17). Il y a peu de différence entre les lithiémies matinales des rechutes maniaques et mélancoliques ; elles paraissent en moyenne plus élevées que les lithiémies en période normothymique. La différence réside surtout dans les dénivellations lithiémiques plus importantes chez le maniaque et le mélancolique que chez le sujet équilibré ; chez le maniaque, elles sont le plus marquées (tableau 20).

Nos chiffres sont trop restreints pour des déductions statisquement valables. La comparaison des courbes suggère des cinétiques lithiémiques différentes chez le maniaque et chez le mélancolique et par rapport à la cinétique en équilibre thymique.

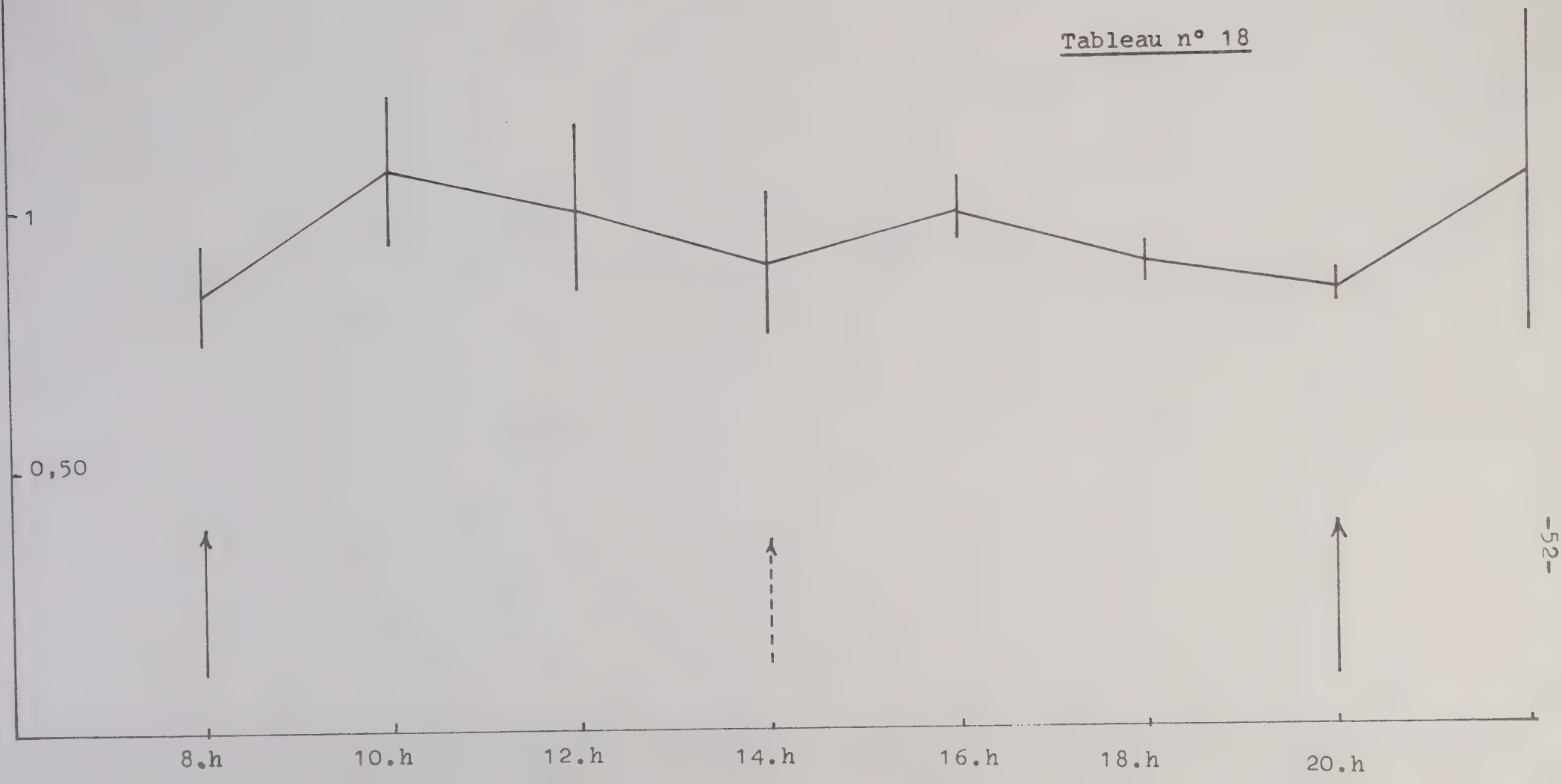
CINETIQUE LITHIEMIQUE
DE SUJETS NORMOTHYMIQUES

Tableau n° 17



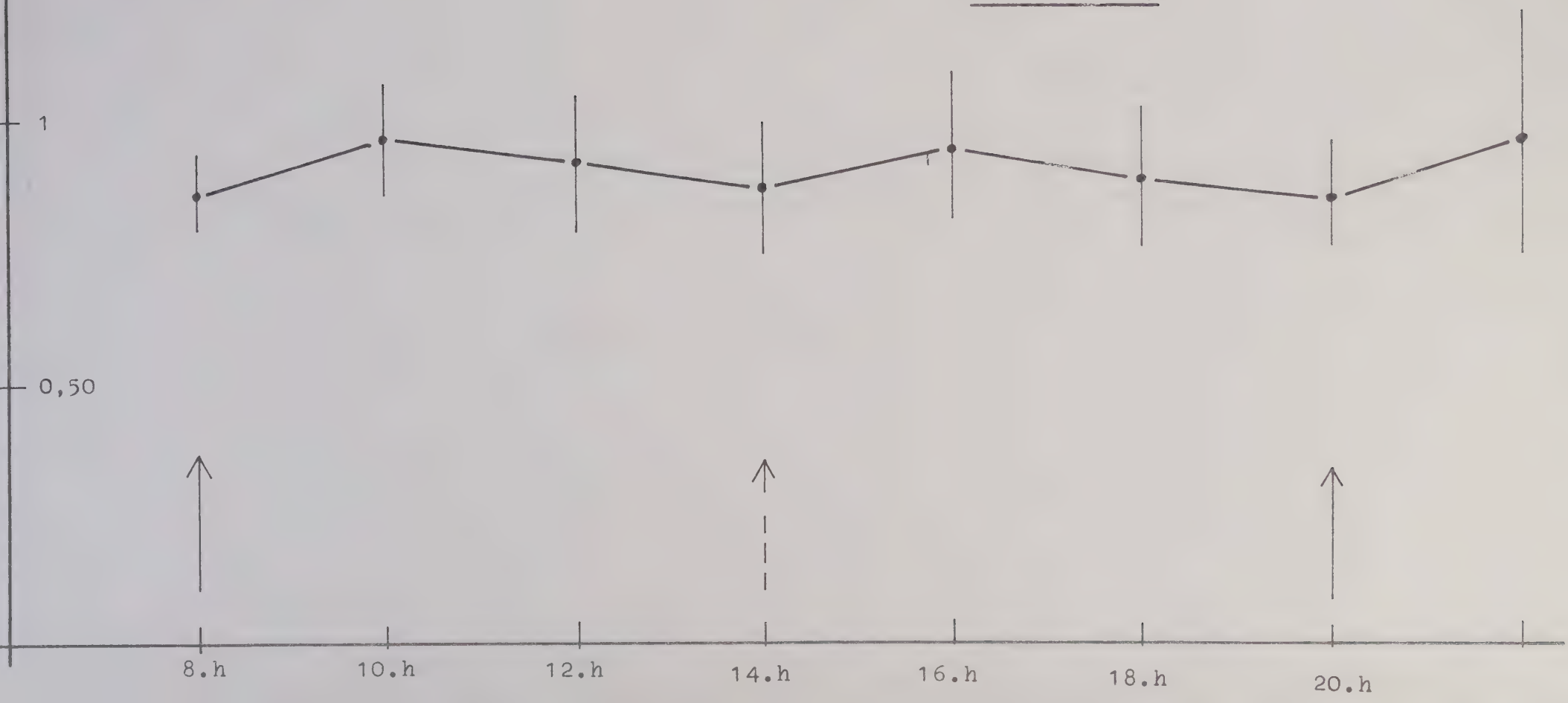
CINETIQUE LITHIEMIQUE
DE 4 SUJETS MANIAQUES

Tableau n° 18



CINETIQUE LITHIEMIQUE
DE 6 SUJETS MELANCOLIQUES

Tableau n° 19



COMPARAISON DE LA CINETIQUE LITHIEMIQUE DES PERIODES NORMOTHYMIQUE, MANIAQUE ET MELANCOLIQUE

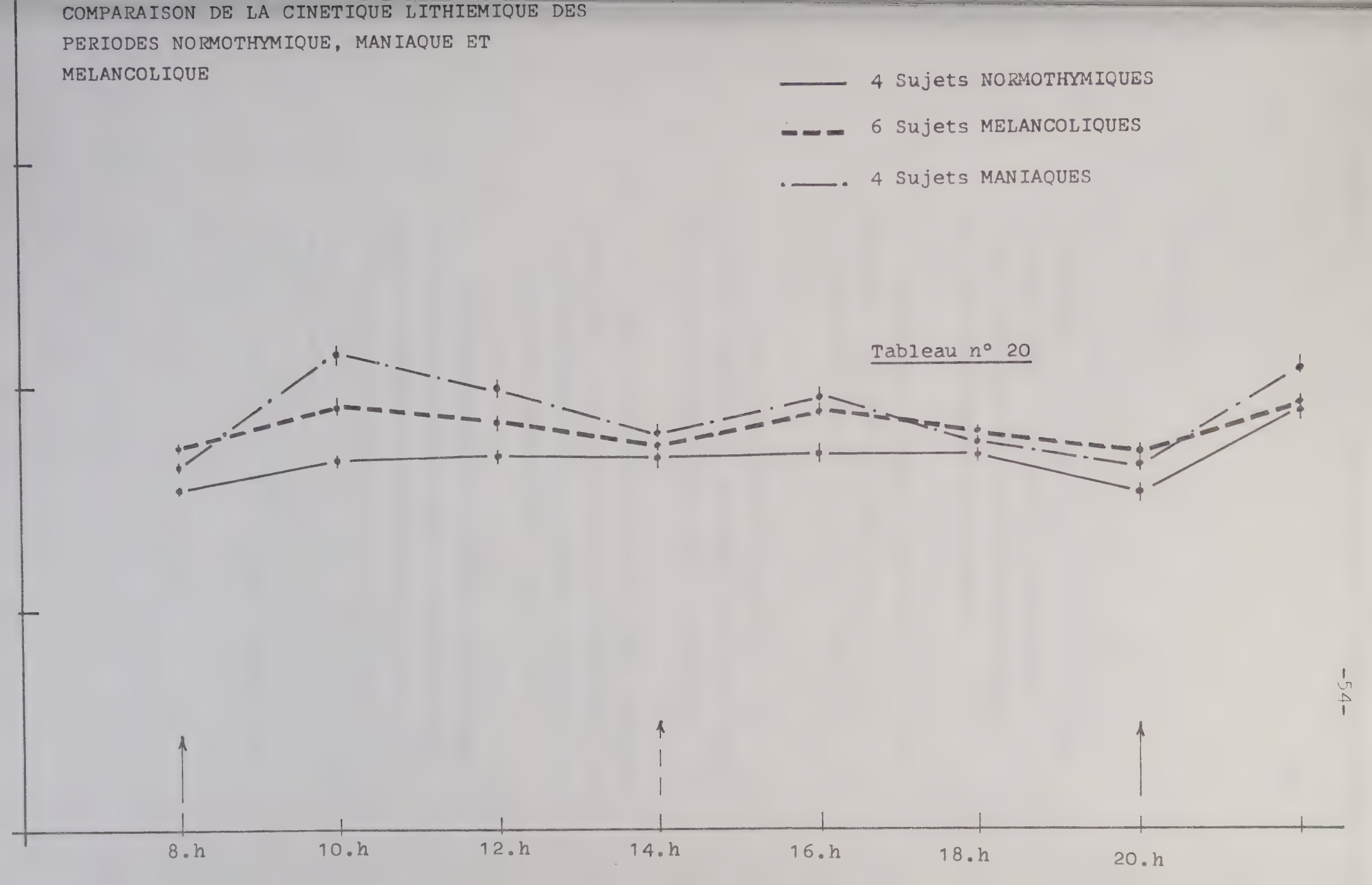


Tableau n° 20

CONCLUSION

Le lithium, nouveau type de médicament psychotrope, possède une action élective sur l'humeur dans le sens de la normothymie. Il a une double action curative et préventive sur les dérèglements de l'humeur.

Son action curative s'adresse à la crise maniaque ; la plupart des auteurs ne lui reconnaissent pas d'activité antidépressive vraie.

Sa vertu préventive s'exerce sur la psychose périodique, davantage dans ses formes bipolaires que dans ses formes unipolaires.

Il est aussi employé comme agent thérapeutique dans les schizophrénies disthymiques, dans certains déséquilibres psychiques et dans le cas de dépressions névrotiques à répétition.

Son usage exige de dépister attentivement ses contre-indications par un bilan préalable et de surveiller le traitement au moyen de la lithiémie. Effectuée par un laboratoire compétent, elle doit se situer dans la zone efficace, comprise entre 0,7 et 1 mEq/l, afin d'éviter, à la fois l'inefficacité et les accidents hyperlithiémiques, dont certains peuvent être mortels.

Constatant l'imprécision et l'insuffisance d'un unique dosage matinal pour apprécier l'équilibre d'un facteur, dont les paramètres de variation sont encore peu connus, d'autant qu'il existe des effets secondaires, dont la relation avec les variations lithiémiques a été souvent soulignée, DENIKER P., GINESTET D., COLONNA et LÔO H. ont proposé un examen, le cycle lithiémique, dont ils donnent la définition suivante :

" L'exploration de l'évolution du taux de lithium sanguin dans le nycthémère chez les sujets soumis au traitement par les sels de lithium, est dénommée "cycle lithiémique", en référence au cycle glycémique, qui apprécie la qualité de l'équilibration glycémique chez les diabétiques traités".

L'intérêt de cet examen nous paraît double :

- il est théorique et vise à étudier la pharmacocinétique de l'ion lithium selon la nature du sel utilisé, le nombre de prises et le taux de lithiémie matinale.

- il est pratique, car il permet de rechercher la meilleure utilisation des sels de lithium, en évitant tout risque de surdosage, tout en conservant une efficacité thérapeutique optimale.

Dans cette étude, nous avons établi les cycles lithiémiques de 90 malades traités par le carbonate de lithium ou par le gluconate de lithium pour des troubles de l'humeur.

Pour chacun de ces malades, 8 dosages de la lithiémie ont été effectués le même jour, ce qui a permis d'étudier la cinétique du taux de lithium sanguin, globablement chez les 90 sujets et aussi en fonction de plusieurs paramètres :

- la nature du sel utilisé
- le protocole de traitement : une prise, deux prises, ou trois prises
- la lithiémie matinale, qui est généralement la seule utilisée pour équilibrer ce type de traitement
- l'équilibre thymique

Nous avons constaté que de nombreux malades, considérés comme équilibrés à la seule lithiémie matinale, présentent, en fait, au cours de la journée, des taux de lithium supérieurs ou inférieurs à la zone thérapeutique.

La notion d'équilibre du cycle lithiémique correspond aux sujets, dont plus de la moitié des dosages se trouvent dans la zone comprise entre 0,7 et 1 mEq/l. Nous avons constaté que les groupes équilibrés d'après la lithiémie matinale et les groupes équilibrés d'après le cycle lithiémique ne sont pas superposables.

Pour juger la qualité de l'équilibre du traitement, il est donc intéressant de pratiquer un cycle lithiémique avant d'entreprendre un ajustement de la posologie, qui est parfois inutile, voire nuisible.

La courbe moyenne de variation de la lithiémie, établie en fonction des horaires de prélèvements, à partir des 90 cycles lithiémiques, montre que la lithiémie matinale est la plus basse ; la lithiémie la plus élevée est consécutive à la première prise ; la décroissance de la lithiémie débute entre la deuxième et la quatrième heure après l'absorption.

Nous avons comparé les cinétiques lithiémiques résultant de l'utilisation du carbonate et du gluconate de lithium. Que l'administration se fasse en deux ou trois prises quotidiennes, les écarts par rapport à la lithiémie matinale sont plus importants avec le gluconate qu'avec le carbonate de lithium. Les risques de surdosage sont donc plus élevés avec le gluconate. Il est possible que le conditionnement en soluté buvable, donc plus rapidement absorbé que les comprimés de carbonate, soit seul responsable.

L'étude de la cinétique lithiémique en fonction du nombre de prises dans la journée montre que deux prises quotidiennes, à 12 heures d'intervalle, ou 3 prises à 6 heures d'intervalle, réalisent les distributions les plus intéressantes, car les plus régulières, avec les deux types de sels.

Pour étudier la cinétique de la lithiémie en fonction du taux matinal, nous avons séparé les 90 cycles en trois groupes, selon que leur lithiémie matinale était inférieure, supérieure ou comprise dans la zone thérapeutique (0,7 à 1 mEq/l).

L'étude comparée des trois courbes obtenues montre que l'insuffisance ou l'excès des lithiémies matinales ont tendance à être compensés pendant la journée. En particulier, l'organisme se comporte comme s'il luttait contre les risques de surcharge.

Alors qu'il y a peu de différence entre les lithiémies matinales des rechutes maniaques et mélancoliques, qui paraissent en moyenne plus élevées que les lithiémies en périodes normothymiques, l'examen des cycles lithiémiques montre que les dénivellations sont plus importantes chez le maniaque que chez le mélancolique et plus importantes chez le mélancolique que chez le sujet en équilibre.

La détermination du cycle lithiémique est donc utile pour apprécier la qualité d'équilibration d'un traitement par les sels de lithium, surtout dans les cas difficiles. Il permettra l'étude des sels de lithium retard et pourra fournir des données concernant les problèmes des cyclothymies lithio-résistantes.

Vu le Président de Thèse

signé : P. DENIKER

Vu le Doyen

signé : F. DELBARRE

Vu et permis d'imprimer

le Président de l'Université

signé : J. FREZAL

B I B L I O G R A P H I E

1) AMDISSEN A. - "Variation of serum lithium concentration during the day in relation to treatment control, absorptive side-effects and the use of slow-release tablets".

Acta Psychiatrica scandinavica 1969 suppl 207 55-57

2) BAASTRUP P.C., POULSEN J.C., SCHOU M., THOMSEN K., AMDISSEN A. - "Prophylactic Lithium : double blind discontinuation in manic - depressive and recurrent-depressive disorders".

LANCET 1970, II, 326-333

3) BAASTRUP P.C., SCHOU M. - "Lithium as a prophylactic agent. Its effect against depressions and manic-depressive psychosis".

Ar. Gen. Psych. 1967, 16, 162-172.

4) BERTAGNA L., BROUSSOLE P., DARCOURT G., DEVIC H., LABOUCARIE J. et SUTTER J.M. - " Les sels de lithium en thérapeutique : l'expérience des auteurs français".

Bull. Ac. Nat. Med. 1973, 157, 5, 319-326

5) BERTAGNA L., PEYROUZET J.M., QUENTIN A.M., DALLE B. - "Lithium et affections psychiatriques cycliques : action prophylactique et thérapeutique".

Rev. Prat. 1971, 21, 1743-1757

6) CADE J.F.J. - "Lithium salts in the treatment of psychotic excitement".

Med. J. Aus. 1949, 36, 349 - 352

7) DAUMEZON G., GUIBERT M., CHANOIT P. - " Un cas d'intoxication grave par le lithium ".

Ann. Med. Psychol. 1955, 113, 673-679

8) DEN HERTOG A. et PLOEGER E.J. - " Mechanism of action of lithium salts".

Psychiat. Neurol. Neuro-Chir. 1973, 76, 6, 529 - 535

9) DENIKER P., GINESTET D., LÔO H. et COLONNA L. - "Indications des sels de lithium en thérapeutique psychiatrique".

La Nouvelle Presse Médicale 1972, 44, 2959 - 2962

10) DENIKER P., GINESTET D., LÔO H. - "Intérêt pratique de l'étude cinétique de la lithiémie au cours du nycthémère".
Ann. Med. Psychol. 1974, 1, 3, 381-388

11) DENIKER P., GINESTET D., COLONNA L., LÔO H. - " Le lithium en psychiatrie".
Rev. du Prat. 1972, 22, 32, 4517 - 4531

12) DUFOUR H. - " Sels de lithium en thérapeutique psychiatrique".
Encycl. Méd. Chir. 37860 D 10,10- 1972, 1 - 5

13) DUFOUR H., SCOTTO J.C., LUCCIONI H. et SUTTER J.M. - " Les sels de lithium en thérapeutique psychiatrique. Intérêt du traitement curatif et préventif".
Ann. Med. Psychol. 1972, 130, 246-252

14) FAVAREL-GARRIGUES B., FAVAREL-GARRIGUES J.C., BOURGEOIS M. - " Deux cas d'intoxication grave par le carbonate de lithium".
Ann. Med. Psychol. 1972, 1, 1, 253-257

15) FYRÔ B., PETTERSON V. and SEDVALL G. -
" Pharmacokinetics of lithium in manic-depressive patients ".

Acta Psychiatrica Scandinavica 1973, 49, 237 - 247.

16) GOLFIED M. and WEINSTEIN M.R. -
" Lithium in pregnancy. A review with recommendations".

American J. Psychiatry 1971, 127, 7, 888 - 893.

17) HAKIM C. et PICHOT P. -
" Le traitement prophylactique de la psychose maniaco-dépressive par le carbonate de lithium. Intérêt théorique et pratique de l'étude des variations de la concentration plasmatique".

Ann. Med. Psychol. 1972, 1, 2, 238 - 246

18) LÔO H., GINESTET D., COTTEREAU M.J., COLONNA L., DENIKER P. -
" Intérêt pharmaco-clinique de l'étude des cycles lithiémiques de 24 heures".

Encéphale 1975 I, 2

19) LÔO H. et REYE D. -
"Points sur le lithium".
Soins 1974, 19 - 18, 13 - 18

20) MIKKALENKO I.N. et LEONT'EV V.G. -
" Lithium concentration in the blood of patients under treatment for manic-depressive psychosis".
Sov. Neurol. Psychiat. 1973, 6, 2, 13 - 24

21) NOVIKOFF-ECK M.C. -
" Le lithium en dehors de la psychose maniaco-dépressive ".
Mémoire pour la qualification du C.E.S. de psychiatrie - Faculté Paris Cochin 1972, 49 p

22) PLAT J. et FIEVE R.R. -
" Les sels de lithium en psychiatrie : indications et mécanismes d'action ".
Acta Psychiat. Belg. 1972, 2, 153 - 167

23) SCHOU M., THOMSEN K., BAASTRUP P.C. -
" Studies on the course of recurrent endogénous affective disorders".
Int. Pharmaco-Psychiat. 1971, 5, 100-106

24) SCHOU M. -
" Le lithium en psychiatrie ".
Encephale 1971, 4, 60, 281 - 311

25) SCHOU M. -
" Practical Problems of lithium maintenance treatment ".
Psychiat. Neurol. Neurochir. 1973, vol. 76, 6, 511 - 522

26) TEULIE M., FOLLIN S. et BEGOIN J. -
" Etudes des actions des sels de lithium dans les états d'excitation psychomotrice ".
L'Encéphale 1955, 43, 3, 266 - 285

27) TISSOT R. -
" Monoamines et régulations thymiques (revue critique) ".
Confrontations Psychiatriques 1970, 6, 87 - 152